Universitatea de Medicină
şi Farmacie "Gr. T. Popa" Iaşi

OVIDIU BRUMARIU
INGRITH MIRON
MIHAELA MUNTEANU



# ELEMENTE PRACTICE DE DIAGNOSTIC ŞI TRATAMENT ÎN HEMATOLOGIA ŞI NEFROLOGIA PEDIATRICĂ



JUNIMEA

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ŞI FARMACIE "GR. T. POPA" IAŞI

**Ovidiu Brumariu**
(coordonator)
**Ingrith Miron**
**Mihaela Munteanu**

# ELEMENTE PRACTICE DE DIAGNOSTIC ŞI TRATAMENT ÎN HEMATOLOGIA ŞI NEFROLOGIA PEDIATRICĂ

**SPONSORI: - S.C. SOFMEDICA S.R.L. BUCUREȘTI**
**- BEAUFOUR IPSEN PHARMA**

**Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României**
**BRUMARIU, OVIDIU**

**Elemente practice de diagnostic și tratament în hematologia și nefrologia pediatrică** / Ovidiu Brumariu (coord.), Ingrith Miron, Mihaela Munteanu – Iași: Junimea, 2008

ISBN 978-973-37-1296-1

I. Miron, Ingrith
II. Munteanu, Mihaela

616.15-053.2
616.61-053.2

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ŞI FARMACIE "GR. T. POPA" IAŞI

**Ovidiu Brumariu**
(coordonator)
**Ingrith Miron**
**Mihaela Munteanu**

# ELEMENTE PRACTICE DE DIAGNOSTIC ŞI TRATAMENT ÎN HEMATOLOGIA ŞI NEFROLOGIA PEDIATRICĂ



EDITURA JUNIMEA
IAŞI – 2008

## AUTORI

**Ovidiu Brumariu,** Prof. Univ, doctor în medicină
Medic primar pediatrie şi nefrologie pediatrică
Clinica a IV-a Pediatrie, UMF „Gr.T. Popa" Iaşi

**Florentina Cucer,** asistent universitar, doctorand în pediatrie
Medic primar pediatrie
Clinica a IV-a Pediatrie, UMF „Gr.T. Popa" Iaşi

**Cristina Gavrilovici,** conf. univ, doctor în medicină
Medic specialist pediatrie
Clinica a IV-a Pediatrie, UMF „Gr.T. Popa" Iaşi

**Codruţa Iliescu-Haliţchi,** asistent universitar, doctor în medicină
Medic specialist Pediatrie
Clinica a IV-a Pediatrie, UMF „Gr.T. Popa" Iaşi

**Ingrith Miron,** conf. univ, doctor în medicină
Medic primar pediatrie
Clinica a IV-a Pediatrie, UMF „Gr.T. Popa" Iaşi

**Robert Müller,** asistent universitar, doctor în medicină
Medic specialist Pediatrie
Clinica a IV-a Pediatrie, UMF „Gr.T. Popa" Iaşi

**Mihaela Munteanu,** şef lucrări, doctor în medicină
Medic primar pediatrie
Clinica a IV-a Pediatrie, UMF „Gr.T. Popa" Iaşi

**Radu Russu,** doctor în medicină
Medic primar pediatrie
Clinica a IV-a Pediatrie, UMF „Gr.T. Popa" Iaşi

# Cuprins



# CUVÂNT ÎNAINTE

Dezvoltarea actuală a tehnicii a determinat o explozie a informaţiei medicale. Acesta a fost motivul pentru care am considerat necesar ca periodic, informaţia medicală verificată, să fie cuprinsă într-un tratat actualizat.

Intenţia autorilor a fost de a cuprinde în această carte noţiuni esenţiale, din domeniul nefrologiei şi hematologiei pediatrice, absolut necesare atât studenţilor, cât şi medicilor rezidenţi.

Astfel, tratatul de faţă prezintă numai afecţiunile cele mai frecvent întâlnite în practica medicală. La baza acestei cărţi se află, pe lângă un bogat material bibliografic şi experienţa clinică acumulată în mai bine de 15 ani de către colectivul nostru, în aceste domenii de activitate.

Aş dori ca tratatul de faţă să nu fie un final, ci un punct de plecare pentru tinerii mei colegi, care, peste un timp, să-l mărească şi să-l completeze.

La terminarea activităţii laborioase de redactare a cărţii, îmi revine plăcuta datorie de a mulţumi tuturor colaboratorilor pentru concursul lor preţios.

Îmi exprim speranţa ca această carte să fie primită cu interes, dovedindu-se utilă atât studenţilor, cât şi medicilor pediatri, pentru binele copilului bolnav.

Prof.Dr. Ovidiu Brumariu

# PREFAȚĂ

Practica pediatrică, de la nou născut şi până la adolescent, este privită azi prin prisma unei sinteze vaste şi complexe a numeroase discipline medicale impunând ca periodic să se facă o revizuire cu aducere la zi a materialului informativ acumulat cu o prezentare sistematizată şi practică a acestuia.

Plecând de la acest deziderat, prestigiosul colectiv medical de la Clinica IV de Pediatrie de la Universitatea „Gr.T. Popa" din Iaşi a pornit la redactarea lucrării „Elemente practice de diagnostic şi tratament în Hemato-oncologia şi Nefrologia Pediatrică" proaspăt ieşită din teascurile tipografiei.

Pentru a-l realiza la standarde maxime de calitate au abordat, aşa cum era şi normal, domeniile în care prin preocuparea zilnică au acumulat o mare experienţă medicală.

Nefrologia pediatrică şi hemato-oncologia copilului au cunoscut în ultimele decenii progrese remarcabile sub aspectul dobândirii de noi cunoştinţe, a îmbogăţirii arsenalului terapeutic şi a conceperii unor norme de tratament adecvate copilului în urma cărora au fost recunoscute, de o bună bucată de vreme, ca sub specialităţi ale pediatriei.

Structural cartea este împărţită în două mari părţi, de nefrologie pediatrică dezvoltată în zece capitole şi de hemato-oncologie în trei capitole. De fapt, este o reflectare a celor două mari profile de patologie pe care clinica le acoperă în tratamentul copiilor cu aceste tipuri de boli din zona Moldovei.

Lucrarea realizează o fericită îmbinare între experienţa medicală solidă şi îndelungată a autorilor şi sistematizarea datelor actuale din literatura de specialitate, completate cu cele mai actuale surse bibliografice.

Prin calităţile menţionate, cartea este utilă nu numai specialiştilor pediatri, ci şi rezidenţilor în formare, medicilor de familie şi chiar studenţilor chemaţi să asigure asistenţa medicală în schimbul de mâine.

Consider că lucrarea este o reuşită didactică, ştiinţifică şi editorială, elaborată şi dăruită de autori cu dragoste, pricepere, pasiune şi înalt profesionalism şi o recomand cu căldură pentru consultare.

Prof. Dr. Sabău Ioan
Clinica I Pediatrie
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Victor Babeş" Timişoara

# Partea I. HEMATOLOGIE

Capitolul 1

# SINDROMUL ANEMIC

O. Brumariu, Robert Müller

## 1.1. Date generale

### Eritropoeza normală

În perioada fetală, eritropoeza umană este dependentă în primul rând de factori proprii fetali, deoarece eritropoetina (EPO) umană nu poate traversa placenta. În trimestrele I şi al II lea de sarcină, EPO este produsă în ficatul fetal de celule specializate aparţinând sistemului monocito-macrofagic, secreţia fiind apoi progresiv preluată de rinichi în cursul celui de al III lea trimestru şi în prima săptămână de viaţă extrauterină. În procesul eritropoezei, celula pluripotentă mieloidă medulară se diferenţiază în celule progenitoare pe liniile eritrocitare (BFU-E, CFU-E), granulo-mielocitară (CFU-GM) şi megacariocitară (CFU-M) sub influenţa a multiplii factori de micromediu medular produşi de macrofage, limfocite şi celule stromale.

Eritropoetina este o glicoproteină de 30-39kD ce se fixează pe receptori specifici de pe suprafaţa precursorilor eritroizi, stimulând diferenţierea şi maturarea până la eritrocitul matur.

Hipoxia creşte nivelul *adenozinei*, a unor prostanoizi (*PGE2, PGI2*) şi al *radicalilor liberi de oxigen* (hiperoxidul). Aceşti factori, prin intermediul *proteinei G*, cresc producţia de *adenilciclază* (AC) care creşte la rîndul său nivelurile de *AMPc*. AMPc este responsabil de creşterea nivelurilor de fosfoproteine care joacă un rol important în stadiul transcripţional al eritropoetinei. Reglarea expresiei genei EPO este făcută printr-un mecanism oxigeno-sensibil, atât hipoxia, cât şi anemia stimulând transcripţia *mARN* şi producţia de eritropoetină.

Alţi factori care participă la maturaţia eritrocitului sunt : acidul folic, vit. B12 şi alte oligoelemente.

Durata de viaţă a eritrocitului este de aproximativ *120 zile*. Ea este influenţată de concentraţia diferitelor tipuri de Hb (Hb A1 = 96,5% ; Hb A2 = 3,5%), capacitatea enzimatică, structura membranei şi factori extraeritrocitari.

Eritrocitul matur este o celula anucleată, ceea ce înseamnă că nu poate sintetiza proteinele necesare proceselor de reparaţie celulară şi enzimele necesare metabolismului celular, având astfel o durată de viaţă redusă comparativ cu alte celule. Absenţa mitocondriilor face imposibilă şi generarea ATP prin procese de fosforilare oxidativă în cadrul ciclului Krebs, metabolizarea intraeritrocitară a glucozei făcându-se în proporţie de 90% pe calea glicolizei anaerobe Embden-Meyerhof şi 10% pe calea aerobă a şuntului pentozo-fosfatilor.

## 1.2. Clasificare

**I. Clasificare morfologică** în funcţie de volumul eritrocitar mediu (VEM), anemiile se clasifică în:

1. *Macrocitare* (VEM > 110 m 3): cuprind anemiile prin deficit de vit. B12, acid folic, afecţiuni hepatice, hipotiroidism
2. *Normocitare* (VEM = 80-100 m 3): cuprind anemiile hemolitice, posthemoragice şi aplastice
3. *Microcitare* (VEM < 80m 3): cuprind anemia feriprivă, talasemiile, anemiile produse prin deficit de vitamina B6

**II. Clasificare funcţională** intervenţia măduvei osoase în compensarea sindromului anemic clasifică anemiile în:

1. *Anemii regenerative*: anemii hemolitice şi posthemoragice
2. *Anemii aregenerative*: anemii aplastice şi carenţiale

**III. Clasificare patogenică** se face în funcţie de locul unde se produce defectul ce generează anemia:

1. *Tulburări de producţie*: anemii aplastice, IRC, anomalii de sinteză ADN (deficit de vit. B12, acid folic), anomalii de sinteză a Hb (deficit de sinteză a hemului în porfirii, intoxicaţii cu Pb sau deficit de sinteză a globinei în hemoglobinopatii), anemii prin carenţă de oligoelemente
2. *Procese de distrucţie*: anemii hemolitice:
   - intrinseci
   - extrinseci: imune sau datorate unor factori fizici, chimici, mecanici (proteze valvulare, sindrom hemolitic si uremic).
3. *Inhibiţia citodiabazei* în hipersplenism
4. *Mecanisme necunoscute*: anemia sideroblastică, anemia diseritropoetică, anemia din boli inflamatorii.

## 1.3. Tablou clinic general

**Scăderea Hb** determină ***paloarea tegumentelor și mucoaselor***. Nu întotdeauna, însă, paloarea înseamnă anemie, sugarul fiind mai palid în somn în mod normal. Anumite tenuri (albinism, blonzi) pot fi confundate cu paloarea anemica. Culoarea tegumentelor depinde și de pigmentație, circulație și infiltrație (paloarea pacienților cu edeme renale). Există situații de anemie mascată de poliglobulia datorată hipoxiei cronice, cum este cazul malformațiilor congenitale de cord cianogene.

Reducerea capacității de transport a O2 duce la ***hipoxie tisulară*** și la declanșarea unor *mecanisme compensatorii*, în primul rând cardiace : tahicardie la eforturi mici sau în repaus, suflu sistolic funcțional audibil în toate focarele și datorat creșterii debitului cardiac prin valve normale. În caz de hipoxie anemică severă și rapid instalată, apar dureri anginoase și insuficiență cardiacă hipodiastolică. Anemia lent instalată este mai bine tolerată hemodinamic. Dacă anemia devine cronică poate determina insuficiență de creștere staturo-ponderală și deficit al capacității cognitive.

## 1.4. Plan de investigare a unei anemii

**Dozarea Hb și Ht** – diagnosticul de anemie este pus de valori ale Hb sub 10g/dL (valori normale 11-14 g/dL) și ale Ht sub 35% (valori normale 40 – 45%)

Calcularea indicilor eritrocitari :

- Constante eritrocitare :
  - Volum eritrocitar mediu – valori normale 82 – 98 $m^3$
  - Hb eritrocitară medie – valori normale 27-31 pg
  - concentrația Hb eritrocitare medii – valori normale 32 –35%
- Dimensiuni :
  - Suprafața hematiei – valori normale 120-135 $m^2$
  - Diametrul hematiei – valori normale 7-7,5 mm
  - Indicele de sferocitate – valori normale 2-3

Studiul morfologiei eritrocitare (frotiul periferic) poate releva :

- corpii Howell-Jolly : resturi nucleare bazofile, rotunde ce apar post-splenectomie, în anemii diseritropoetice sau carențiale severe
- corpii Heinz : precipitate de Hb în unele anemii hemolitice
- inelele Cabot (în formă de cifra 8) – marca anemiilor severe
- punctațiile bazofile din intoxicații cu Pb
- forma eritrocitelor : sferocite, eliptocite, acantocite, semnul de „tras la țintă”

**Stabilirea caracterului regenerativ sau aregenerativ**: se face prin numărarea reticulocitelor din sângele periferic, normal având valori între 2-4%.

**Investigaţii specifice pentru stabilirea cauzei anemiei** – vor fi descrise în continuare la fiecare tip de anemie.

## 1.5. Anemia nou-născutului şi sugarului

Deşi la naştere nivelurile Hb şi ale Ht sunt, la nou-născutul normal, mai mari decât la celelalte vârste (15 – 16g/dL), după prima săptămână de viaţa se produce un declin ce persistă până la 8 săptămâni, considerat *anemie fiziologică a nou-născutului*. Factorul principal implicat în acest fenomen este creşterea bruscă a saturaţiei în oxigen a sângelui arterial, ceea ce duce la scăderea consecutivă a nivelului producţiei de eritropoietină, cu atât mai mult cu cât la aceasta vârstă sursa principală de EPO este ficatul, mai puţin sensibil la hipoxie decât rinichiul. Factori aditionali sunt durata de viaţă mai redusă a EPO la nou-născut, durata de viaţă mai redusă a hematiilor nou-născutului şi hemodiluţia relativă datorată expansiunii rapide a volumului intravascular în primele săptămâni de viaţă.

Anemia fiziologică a nou-născutului nu necesită tratament, fiind suficientă o dieta cu aport suficient de fier şi acid folic.

Aceiaşi factori sunt responsabili şi de *anemia prematurului*, dar amploarea fenomenului este mult exagerată faţă de nou-născutul normal, Hb putând coborî la valori sub 7g/dL. De multe ori se adaugă şi factori iatrogeni legaţi de flebotomii repetate în scop diagnostic şi de monitorizare a parametrilor vitali, accidente hemoragice la naştere – mai frecvente la prematur, niveluri persistent scăzute de EPO la cei ce dezvoltă displazie bronho-pulmonară consecutiv oxigenoterapiei, hipoplazie medulară ca urmare a transfuziilor intrauterine.

Prematurul are o toleranţă bună la niveluri ale Hb de până la 7g/dL, terapia transfuzională fiind condiţionată mai mult de toleranţa clinică decât de nivelul Hb. Nu s-a stabilit dealtfel nici o corelaţie între corecţia nivelului Hb şi frecvenţa episoadelor de apnee şi bradicardie. Când este necesar, se poate indica o transfuzie de masă eritrocitară spălată, 10-15ml/kg. Supravieţuirea plasmatică a eritrocitelor transfuzate este de cca. 30 de zile la aceasta vârstă. La nou-născuţii cu greutate foarte mică la naştere, tratamentul cu EPO umană recombinantă poate reduce necesarul transfuzional, doza recomandată fiind de 250UI/kg subcutanat, de 3 ori pe săptămână, timp de 6 săptămâni. Completarea rezervelor de Fe se face, la aceasta vârstă, preferabil intravenos, asociind şi vitamina E ca factor antioxidant protector pentru membrana eritrocitară.

## 1.6. Anemii carențiale

### 1.6.1. Anemia microcitară hiposideremică

Este una din cele mai frecvente afecțiuni ale patologiei sugarului și copilului mic. Corpul sugarului conține cca. 0,5 g Fe elemental, cu mult mai puțin decât corpul adultului, ce contine cca. 15 g Fe elemental. Această cantitate se stochează în ultimul trimestru de sarcină și, în mod teoretic, poate fi suficientă până la vârsta de 4 luni, când apare mai mult Fe alimentar în situația unei diversificări corecte a dietei sugarului. Pentru a ajunge la o rezervă de Fe comparabilă cu a adultului, sugarul trebuie să absoarbă aproximativ 1mg de Fe pe zi. Fe-ul se absoarbe în porțiunea proximală a intestinului subțire și duoden, dar absorbția este inhibată de numeroși constituenți alimentari (fosfați, fitați, oxalați) și favorizată doar de aciditatea gastrică și unii acizi alimentari (acidul ascorbic). Deoarece se absoarbe doar 1/10 din doza administrată, este nevoie de un aport de aproximativ 8-10 mg Fe/zi pentru a susține o rată normală de regenerare a Hb și a constitui rezerve suficiente.

Conținutul în Fe al alimentelor este variabil, laptele de mamă avand cca. 1 mg/L, dar cu mare biodisponibilitate la făt, absorbția fiind de cca. 49%. Laptele de vacă, deși are aceeași cantitate de Fe, este un aliment favorizant al anemiei feriprive deoarece absorbția fierului este de doar 10%. Gălbenușul de ou este bogat în Fe (1 mg/bucată). În general, Fe din surse animale (carne, organe) are o rată a absorbției superioară față de Fe din surse vegetale (salată, spanac, morcov).

Fierul absorbit este preluat la polul distal al enterocitului de către apotransferină și apoferitină, de unde va fi preluat fie de către proteina transportoare – *transferina* – fie de către *feritină*, forma labilă de depozit. Forma stabilă de depozit este realizată de către *hemosiderina* din granulațiile macrofagelor tisulare și medulare. Cea mai mare parte a Fe din organism se găsește în Hb și proteinele de depozit și transport, o mică parte fiind conținută în mioglobină și în enzimele ce participă la procesele celulare de oxido-reducere.

Înafara pierderilor sangvine menstruale, fierul nu are o cale fiziologică de eliminare din organism, exceptând cantitățile mici de Fe enzimatic pierdute prin descuamația pielii și a epiteliilor digestive. Stocajul excesiv în condiții patologice generează afecțiuni precum hemosideroza și hemocromatoza.

#### Cauzele anemiei feriprive

Principalele cauze ale anemiei feriprive sunt :

1. *Greutate mică la naștere* (prematuri, dismaturi, gemelaritate, nașteri multiple).
2. *Carența maternă de Fe.*

3. *Alimentație artificială precoce* cu lapte de vacă sau preparate nesuplimentate cu Fe.
4. *Greșeli în alimentație* (lipsa suplimentării cu Fe, diversificări greșite ori întîrziate).
5. *Pierderi de sânge.*
   A. Perinatale : sîngerări placentare, placenta praevia, ruptura cordonului ombilical sau pensarea precoce a acestuia.
   B. Postnatale : hipersensibilitate la proteinele laptelui de vacă, leziuni anatomice (diverticul Meckel, polipi intestinali, hernia hiatală, reflux gastroesofagian, ulcer). La copilul mai mare pot fi generate de epistaxis, parazitoze, gastrite sau ulcere, purpura Hennoch-Schönlein, hemosideroza pulmonară, hemodializă, traumatisme, iar la adolescente – de pierderi menstruale (cloroză).

## Manifestări clinice

*Paloarea* este cel mai frecvent semn. În anemiile moderate (Hb = 10 – 8 g%) creșterea 2,3 DGP intraeritrocitar apare ca un mecanism adaptativ ce favorizează eliberarea oxigenului din Hb, ameliorând hipoxia tisulară. *Anorexia* are drept cauză scăderea turnover-ului epiteliilor digestive și reducerea acidității gastrice (ce defavorizează și mai mult absorbția Fe), uneori asociată cu tendința de a ingera substanțe nealimentare – geofagie (pica). *Disfagia*, *glosita* (sdr. Plummer-Wilson) și *modificarea fanerelor* (păr uscat și friabil, koilonichie, piele uscată) apar doar în carențe marțiale cronice.

În anemiile grave (Hb < 7g/dL) și rapid instalate pot apărea tahicardie, cardiomegalie, suflu sistolic, putând ajunge la insuficiență cardiacă hipodiastolică.

*Iritabilitatea* se remarcă și în anemiile ușoare și se datorează scăderii monoaminoxidazei în țesutul nervos.

*Hipotonia musculară*, *deficiențele cognitive*, *imunitatea nespecifică diminuată* și *splina palpabilă* (10-15% cazuri) sunt apanajul carențelor marțiale severe și vechi, necorectate.

**Laborator** : se remarcă o secvențialitate biochimică a instalării anemiei :

**1. Dispariția rezervelor tisulare** (etapele pre-latentă și latentă ale carenței marțiale, când Hb și Fe seric sunt normale).

*Hemosiderina* (măduvă osoasă, ficat) scăzută evidențiabilă pe frotiul medular.

*Feritina circulantă* – forma de depozit mobil al Fe – este cel mai bun marker de evaluare a rezervelor, patognomonică fiind scăderea sub 35 ng/l.

**2. Scăderea Fe seric** (sub 60mg %) evidențiabilă prin *creșterea capacității de legare a serului* (peste 300–350 mg %), *indicele de saturare a transferinei sub 15%*, *porfirinele eritrocitare libere* (FEP) sub 50 mg %.

*Frotiul de sînge periferic* : hematii mici încărcate slab cu Hb, deformate (microcite, hipocromie, poikilocitoză : HEM sub 27 pg, VEM sub 80 m3, CHEM sub 30%), leucocite normale.

*Trombocitele crescute* (mai ales în anemiile datorate unor hemoragii), sau în cazuri grave scăzute (deficit de Fe şi folaţi).

*Măduva* : hipercelulară, ineficientă maturativ, fără rezerve de hemosiderină (coloraţia albastru de Prusia).

## Diagnostic diferenţial

### *Alte anemii hipocrome microcitare*

1. **Intoxicaţia cu Pb** se diferentiază prin existenţa granulaţiilor bazofile în hematii, creşterea protoporfirinei eritrocitare, porfirine urinare prezente, plumbemie crescută. *In situaţiile de deficit cronic marţial s-a demonstrat creşterea absorbţiei intestinale a Pb şi producerea unei intoxicaţii cronice latente*. Această intoxicaţie cu plumb poate accentua tulburările cognitive ale copilului şi poate participa la accentuarea unor tulburări neurologice întâlnite în special la marii prematuri.
2. **Anemia intrainfecţioasă** are drept cauza principală deturnarea Fe în sistemul reticulo-endotelial şi se caracterizează prin normocromie, microcitoză, capacitate de fixare a serului scăzută, feritina circulantă normală sau crescută.
3. **Beta talasemia minoră** – se caracterizează prin anemie microcitară, bilirubină indirectă crescută, Hb A2 crescută, Fe seric şi rezerve de Fe crescute. *Când se asociază cu anemia carenţială*, este o situaţie dificil de interpretat, deoarece HbA2 scade şi în anemia carenţială. Dozarea feritinei poate fi un element de diagnostic în aceste cazuri.
4. **Anemiile sideroblastice** se datorează unor tulburări în formarea hem-ului, sunt microcitare, cu Fe seric crescut şi „ring" sideroblaşti în maduvă. Pot fi piridoxino-rezistente sau piridoxino-sensibile.
5. **Atransferinemia** – lipsa congenitală a transferinei, uneori pierderea transferinei pe cale urinară (sindromul nefrotic impur) sau sinteză insuficientă (cirozele hepatice avansate).

## Tratament

### I. *Preventiv*

- Menţinerea *alimentaţiei la sân* cel putin 6 luni
- Utilizarea unei *formule de lapte îmbogăţite cu Fe* (6 –12 mg/l) până la 1 an

- Folosirea *cerealelor* după vârsta de 6 luni.
- Folosirea *laptelui de soia când apare o intoleranță la laptele de vacă.*
- *Suplimentarea cu Fe* la copilul cu greutate mică : 2-3 mg/Kgc/zi.
- Adăugarea *vitaminei C* (favorizează absorbția Fe) sau alimentelor bogate în vitamina C : carne, legume verzi, evitarea inhibitorilor absorbției Fe (oxalați, fitați, fosfați, celuloză, calciu).

## II. *Curativ*

Se administrează preparate ce conțin Fe feros (gluconat, lactat, ascorbat, fumarat, etc).

- Ferrum Hausman : 1 ml =20 pic, 1 pic = 2,5 mg
- Ferronat : 5 ml =50 mg Fe elemental (fumarat feros)
- Ferogradumet : 1tb = 100 mg Fe elemental
- Glubifer : 1 tb =22 mg Fe elemental

*Doza curativă* este de 5-6 mg/Kgc/zi Fe elemental, fracționată în 2-3 administrări orale, de preferință între mese. La copiii mari se administrează 100-200 mg/zi Fe elemental. Tratamentul trebuie continuat până la normalizarea Hb plus 6-8 săptămâni, perioadă necesară pentru refacerea rezervelor de fier.

*Verificarea răspunsului* se face pe baza următoarelor repere evolutive :

- hiperplazie eritroidă medulară în 36 – 48 ore.
- corectarea Fe-ului enzimatic 24 ore.
- criza reticulocitară după 7-10 zile de la începutul tratamentului
- refacerea Hb în aproximativ 30 zile
- formarea depozitelor : 2-3 luni

- Transfuzia de masă eritrocitară izogrup izo-Rh se practică extrem de rar, fiind indicată în special în situația unor hemoragii importante sau în forme grave de anemie cu Hb = 4-5 g% . Cantitatea de sânge de 3-5 ml/Kgc se administrează iv. lent pentru prevenirea supraîncărcării cardiace.

- Terapia parenterală

Este indicata în situații de complianță scăzută la administrarea orală, la copii cu boli intestinale severe (inflamatorii, diaree cronică) sau atunci când se constată intoleranță la preparatele de Fe oral. Doza totală necesară se calculează după formula :

$$DT\ Fe = (Hb\ N - Hb\ reală)/100 \times vol.\ sangvin\ (ml) \times 3{,}4 \times 1{,}5$$

Unde : volumul sanguin = 80ml/Kgc

3,4 = indice de conversie a gramelor de Hb în mg Fe

1,5 = factor de multiplicare pentru rezervele tisulare
Fe injectabil : Fe sucroza = 20 mg Fe elemental/ml, fara a depaşi 100mg pe zi
Efecte adverse : greţuri, vărsături, inflamaţii la locul infecţiei.

## Bibliografie


1. Bickel G, Nord M, Price C, Hamilton W, Cook J. Guide to measuring household food security, Alexandria, VA : U.S. Department of Agriculture, Food and Nutrition Service, 2000.
2. Alaimo K, Olson CM, Frongillo EA, Briefel R. Food insufficiency, family income, and health in U.S. preschool and school-aged children. *Am J Public Health* 2001 ; 91(5) : 781-6.
3. Nord M, Bickel G. Measuring children's food security in U.S. households, 1995-1999. Food Assistance and Nutrition Research Report No. 25. Economic Research Service, Washington, DC. U.S. Department of Agriculture, 2002.
4. Bogen DL, Duggan AK, Dover GJ, Wilson MH. Screening for iron deficiency anemia by dietary history in a high-risk population. *Pediatrics* 2000 ; 105(6) : 1254-9.
5. Eden AN, Mir MA. Iron deficiency in 1- to 3-year-old children, a pediatric failure? *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997 ; 151(10) : 986-8.
6. Geltman PL, Meyers AF, Bauchner H. Daily multivitamins with iron to prevent anemia in infancy : A randomized clinical trial. *Clin Pediatr (Phila)* 2001 ; 40(10) : 549-54.
7. Grantham-McGregor S, Ani C. A review of studies on the effect of iron deficiency on cognitive development in children. *J Nutr* 2001 ; 131(2S-2) : 649S-666S.
8. Lozoff B, Brittenham GM, Wolf AW, McLish DK, Kuhnert PM, Jimenez E, Jimenez R, Mora LA, Gomez I, Kraushoph D. Iron deficiency anemia and iron therapy effects on infant developmental test performance. *Pediatrics* 1987 ; 79(6) : 981-95.
9. Lozoff B, Jimenez E, Hagen J, Mollen E, Wolff AW. Poorer behavioral and developmental outcome more than 10 years after treatment for iron deficiency in infancy. *Pediatrics* 2000 ; 105(4) : E51.
10. Halterman JS, Kaczorowski JM, Aligne AC, Auinger P, Szilagyi PG. Iron deficiency and cognitive achievement among school-aged children and adolescents in the United States. *Pediatrics* 2001 ; 107(6) : 1381-6.
11. Lozoff B, DeAndraca I, Castillo M, Smith JB, Walter T, Pino P. Behavioral and developmental effects of preventing iron-deficiency anemia in healthy full-term infants. *Pediatrics* 2003 ; 112(4) : 846-54.
12. Ash DM, Tatala SR, Frongillo EA, Ndossi GD, Latham MC. Randomized efficacy trial of a micronutrient-fortified beverage in primary school children in Tanzania. *Am J Clin Nutr* 2003 ; 77(4) : 891-8.
13. Pollit E, Saco-Pollitt C, Jahari A, Husaini MA, Huang J. Effects of an energy and micronutrient supplement on mental development and behavior under natural conditions in undernourished children in Indonesia. *Eur J Clin Nutr* 2000 ; 54(Suppl 2) : S80-S90.
14. Kaiser LL, Melgar-Quinonez HR, Lamp CL, Johns MC, Sutherlin JM, Harwood JO. Food security and nutritional outcomes of preschool-age Mexican-American children. *J Am Diet Assoc* 2002 ; 102(7) : 924-9.

## 1.7. Anemia megaloblastică

Anemia megaloblastică este caracterizată prin prezenţa megaloblaştilor în măduva osoasă şi a macrocitelor în sîngele periferic. Mecanismul aparitiei megaloblatilor consta in asincronismul dintre maturatia nucleului si a citoplasmei eritrocitelor, mecanism prezent in mai mica masura si in alte celule din organism.

### Cauzele megaloblastozei

1. Deficienţa de vit. B12
2. *Deficienţa de acid folic*
3. Diverse :
   - *Tulburări congenitale în sinteza ADN* : anemia megaloblastică responsivă la thiamină, anemia megaloblstică asociată anemiilor diseritropoetice, Sdr. Lesch – Nyhan
   - *Defecte cîştigate în sinteza ADN* : boli hepatice, anemii sideroblastice, leucemia mieloidă cronică, anemii aplastice
   - *Megaloblastoze induse de medicamente* : analogi purinici (6 mercaptopurina, azathioprina), analogi pirimidinici (5 fluorouracil), inhibitori ai ribonucleotid reductazei (citosine arabinozid, hidroxiureea)

### Cauzele deficienţei de vitamină B12

a) ***Aport insuficient*** (< 1mg/zi) : alimente învechite, malnutriţie, deficienţă maternă, insuficienţă de vitamina B12 în laptele de mamă, vegetarianism complet şi prelungit peste 3-4 ani

b) ***Defect de absorbţie*** a vit. B12

- Insuficienţa de factor intrinsec :
  1. Anemie pernicioasă congenitală (deficienţa de factor intrinsec, cu mucoasă gastrică normală)
  2. Anemie pernicioasă juvenilă (gastrită atrofică)
  3. Anemie pernicioasă juvenilă autoimună
  4. Modificări ale mucoasei gastrice (gastrite cronice, ulcer)
- Insuficienţa absorbţiei în intestinul subţire
  5. Malabsorbţie specifică a vit.B12 : factor intrinsec anormal, captare ineficientă ileală, ingestie de chelatori (interferează absorbţia vitaminei B12)

6. Afecţiuni intestinale cu malabsorbţie generală: boala celiacă, insuficienţa pancreatică, tuberculoza intestinală
7. Competiţie cu vitamina B12 în parazitoze intestinale

c) ***Tulburări de tranzit:*** deficienţă în transcobalamină

d) Tulburări în metabolismul vit. B12
- *Congenitale*: aciduria metil malonică
- *Câştigate*: afecţiuni hepatice, malnutriţie, medicamente care blochează absorbţia (contraceptive, etanol, neomicină).

## Cauzele deficienţei de acid folic

1. *Aport scăzut*: alimente conservate mult timp, malnutriţie, prematuritate, alimentaţie exclusivă cu lapte de capră a sugarului
2. *Defect de absorbţie* congenital sau cîştigat (steatoree, gastrectomie, rezecţii intestinale, antibiotice cu spectru larg, medicamente antifolice- pirimidină, barbiturice, etanol)
3. *Creşterea necesităţilor*: creştere rapidă, anemii hemolitice în recuperare, anemii diseritropoetice, boli maligne hematologice (leucemii), ciroze, hipermetabolism
4. *Tulburări congenitale ale metabolismului acidului folic*: sdr. Lesh Nyhan

## Tablou clinic al anemiei megaloblastice

Debutul anemiei megaloblastice se produce lent prin semne puţin specifice ca paloarea, oboseala, anorexia, congestia mucoasei linguale, diaree episodică sau cronică.

Deficienţa în vit. B12 are în plus următoarele caracteristici neurologice
- întârziere în dezvoltarea achiziţiilor neuro-motorii sau pierderea achiziţiilor deja dobândite
- apatie sau iritabilitate
- mişcări atetozice
- hipotonie
- ROT diminuate
- degenerări neurologice ale măduvei: parestezii ale membrelor, tulburări de mers (neuropatia periferică, pareze spastice cu ROT vii)

Vârsta poate orienta diagnosticul etiologic. Deficienţa de folaţi se produce mai ales prin insuficienţa de aport în primele 6 luni, iar ulterior prin malabsorbţie, pe când deficienţa de vit. B12 se datorează tulburărilor de metabolism în primele 6 luni şi este mai frecvent câştigată după vârsta de1-2 ani.

Diagnostic de laborator

1. *Hemoleucograma* : Hb scazută
2. *Indici eritrocitari* : VEM > 110 m3
3. *Frotiul relevă*
   - megalocite
   - corpi Howell Jolly
   - inele Cabot
   - punctaţii bazofile
4. *Celule albe* : reduse, cu polinucleare hipersegmentate
5. *Plachete* : reducere moderată
6. *Măduva osoasă* :
   - megaloblastoză,
   - mitoze frecvente
7. *Folaţii serici* sub 5 mg/ ml
   - Creşterea acidului formimino-glutamic (FIGLU) > 17 mg% în urină
8. *În deficitul de vit. B12* :
   - Test Schilling : eliminare urinară sub 7-8 % din doza injectată
   - concentraţia serică a vitaminei B12 sub 120 g %o
   - răspuns reticulocitar la doze obişnuite de vit. B12 (5 mg/zi)
   - administrarea de factor intrinsec comercial normalizează testul Schilling
   - absorbţia factorului intrinsec (FI) (se administrează FI comercial şi se repetă testul Schilling. În absenţa FI testul este N)
   - aciditatea gastrică scazută
   - afecţiuni ileale – investigate prin biopsie ileală şi teste biochimice (vezi capitolul malabsorbţii)

Tratament

*Tratamentul deficienţei de vitamină B12*

- *Tratament preventiv* : în rezecţii ileale, gastrice se prescrie vitamina B12 profilactic.
- *Tratament curativ* : se adm. vitamina B12 în doze de 25 -100 mg/zi timp de 2-3 săptămâni, apoi câte100 mg/zi de 2 ori pe săptămână pentru normalizarea depozitelor (vitamina B12 este singura vitamină hidrosolubilă care realizează în ficat depozite suficiente pentru 3-4 ani chiar în condiţiile unui aport insuficient). În

situaţiile în care cauza anemiei nu poate fi confirmată, se continuă administrarea a 100mg/lună toată viaţa.

Pacienţii cu defect de factor intrinsec răspund doar la tratamentul intramuscular, dozele folosite fiind aceleaşi ca şi în tratamentul oral.

Pacienţii cu deficit de transcobalamina răspund doar la cantităţi mari, de ordinul a 1000mg im. în 2-3 administrări săptămânale, de vitamina B12.

*În caz de acidurie metil-malonică* (diagnostic intrauterin pus prin dozarea metil--malonatului în lichidul amniotic) se administrează vitamina B12 la mamă.

*Răspuns terapeutic* : criza reticulocitară se înregistrează după 3-4 zile, cu maxim în 7-8 zile. Apariţia normoblaştilor şi dispariţia megaloblaştilor în măduvă se produce în câteva ore (6-72 ore), iar modificările neurologice încep să se amelioreze după cca. 48 de ore. Pot rămîne sechele definitive atunci când leziunile sunt grave. *Este contraindicată administrarea acidului folic în aceste cazuri, deoarece poate agrava leziunile neurologice.*

## Tratamentul deficienţei de acid folic

1. Corectarea deficitului de acid folic prin administrarea orală a 100-200mg acid folic pe zi (1 tb = 1mg / 5 mg).
2. Îmbunătăţirea dietei cu alimente nepreparate termic (acidul folic este ubicvitar în surse vegetale şi animale, dar este extrem de fragil termic).
3. Monitorizarea bolnavului se face urmărind urmatoarele repere temporale : în 1-2 zile – revine apetitul, criza reticulocitară apare la 48 ore cu maxim în 7 zile, iar numărul megalocitelor în măduvă diminuă în cca. 24 de ore. Administrarea acidului folic trebuie făcută pe durate lungi. Dacă este tratată malabsorbţia, (de exemplu dietă fără gluten în celiachie) se poate întrerupe administrarea acidului folic.

## Alte anemii megaloblastice

1. **Anemia responsivă la tiamină (vitamina B1)** are transmitere autosomal recesivă şi asociază anemie megaloblastică cu neutropenie şi trombocitopenie, diabet insipid, diabet zaharat, atrofie optică, surditate. Cauza este reprezentată de un defect de transport al tiaminei, iar tratamentul se face cu 100 mg tiamină pe zi toată viaţa.
2. **Sdr. Lesh Nyhan** asociază anemie megaloblastică cu retard mental, tendinţa la automutilare, coreoatetoză. Cauza este scăderea enzimei hipoxantin-fosforibozil--transferaza, iar tratamentul se face cu adenină 1,5 / zi.

## 1.8. Sindroame anemice în diferite boli sistemice

**Anemia intrainflamatorie** poate apărea în boli ca RAA, ACJ, boli inflamatorii intestinale, colagenoze, boli maligne sau infecţii severe care persistă peste 1 lună.

Sunt anemii normocrome, normocitare, hiporegenerative, cu Fe seric normal sau scăzut, capacitate de legare a serului diminuată şi feritina circulantă crescută, însoţite frecvent de leucocitoză şi sindrom inflamator nespecific.

Mecanismele de producere includ scurtarea vieţii eritrocitelor prin efect direct al citokinelor proinflamatorii, deturnarea fierului spre sistemul reticulo-endotelial activat în inflamaţiile prelungite, insuficienţa de răspuns a măduvei la anemie, pierderi intestinale oculte.

Tratamentul este în mod esenţial cel al bolii cauzatoare, în rare cazuri fiind necesare transfuzii ori stimulare medulara cu eritropoetină (malignităţi, SIDA).

**Anemia în afecţiunile renale cronice** (vezi IRC)

**Anemia din bolile hepatice** se caracterizează prin uşoară macrocitoză periferică, macrocitoză sau şi normocitoză medulară, hematii în semn de tras la ţintă pe frotiu.

Mecanismele determinante includ scurtarea duratei de viaţă a eritrocitelor, hipersplenismul, acantocitoză prin perturbări ale fosfolipidelor membranare, deficit de Fe prin sângerări ale varicelor esofagiene, anemie hemolitică cronică prin acumularea de Cu în hematii în boala Wilson, anemie aplastică în hepatita virală în special cu virus hepatitic B, anemie megaloblastică cauzată de deficienţa de acid folic.

Tratamentul este cel al bolii de baza (sclerozara varicelor esofagiene, sunt porto--cav, tratament antiviral splenectomie), acoperirea carentelor de Fe sau acid folic, transfuzii de sânge şi de masă plachetară

în cazurile grave.

**Boala oaselor de marmură** în forma severă are transmitere autosomal recesivă. Măduva osoasă este progresiv sufocată de creşterea osoasă excesivă, apare hepatosplenomegalie prin reactivarea focarelor hematopoetice extramedulare şi se produce închiderea orificiilor craniene (orbire, surditate). Aspectul radiologic este caracteristic, compacta fiind foarte bine conturată.

Laboratorul evidentiază, pancitopenie progresivă, normoblaşti circulanţi si mielocite (hematopoeză extramedulară compensatorie), hemoliză prin sechestrare splenică.

Tratamentul constă în allogrefa medulară, motivată de faptul că celula stem multipotentă se poate diferenţia în osteoclaste normale.

## Anemii prin infiltraţie medulară

Măduva osoasă este infiltrată de celule non-neoplazice în bolile Gaucher, Niemann Pick şi în cistinoză.

***Boala Gaucher*** apare în special la copilul mare (tip I adult), mai rar la sugari în primele 6 luni (tip II infantil) sau la copilul mic (tip III juvenil).

Manifestările clinice includ hepatosplenomegalie, pancitopenie, anomalii neurologice (tipurile II şi III), prezenţa celulei tipice Gaucher în măduva osoasă. Terapia se face prin substituţie enzimatică a beta glicozidazei lisosomale.

***Boala Nieman Pick*** constă în acumularea de sfingomielinei prin deficit de sfingomielinază.

Manifestările clinice includ hepatosplenomegalie, pată cireşie retiniană, deteriorări neurologice, celule spumoase tip Nieman Pick în măduvă. Tratament: splenectomie în caz de spline mari cu hipersplenism, transplant medular (are unele rezultate doar dacă este efectuat precoce).

## Anemii sideroblastice

Sunt un grup heterogen de anemii datorate reducerii sintezei hemului prin cauze câştigate sau congenitale. Asociază hepatosplenomegalie, lipsă de răspuns la terapia marţială, disfuncţii pancreatice şi hepatice. Laboratorul evidenţiază anemie micro sau normocitară, hipocromă, anizocitoză, Fe seric normal sau crescut, feritină circulantă crescută, iar în măduva osoasă – eritropoeză ineficientă, sideroblaşti crescuţi vizibili în coloraţia pentru Fe, precursori medulari hemolizaţi.

Clasificare:

1. *Congenitale:* piridoxin-responsive sau piridoxin non-responsive
2. Câştigate:
   - după medicamente: Cloramfenicol, tuberculostatice, intoxicaţia cronică cu plumb
   - în boli hematologice: anemii hemolitice, anemii megaloblastice
   - în boli neoplazice: limfoame, leucemii
   - în boli inflamatorii: artrita reumatoidă, panarterita nodoasă
   - alte cauze: porfirii eritropoetice, porfiria cutanea tarda

Tratamentul se face cu doze mari de piridoxină în formele responsive (test terapeutic), program cronic de transfuzii, asociind chelatori de Fe (desferoxamina), eritropoetina, allogrefă medulară.

## Bibliografie

1. Dode C, Berth A, Bourdillon F, et al: Haemoglobin disorders among Southeast-Asian refugees in France. Acta haematol 1987; 78:135-136
2. Seward SJ, Safran C, Marton KI, et al: Does the mean corpuscular volume help physicians evaluate hospitalized patients with anemia? J Gen Intern Med 1990; 5:187-191
3. Morgan DL, Peck SD: The use of red cell distribution width in the detection of iron deficiency in chronic hemodialysis patients. Am J Clin Pathol 1988; 89:513-515
4. Saxena S, Weiner JM, Carmel R: Red cell distribution width in untreated pernicious anemia. Am J Clin Pathol 1988; 89:660-663
5. Lindenbaum J: Status of laboratory testing in the diagnosis of megaloblastic anemia. 1983; 61:624-627

# 1.9. Anemiile hemolitice în pediatrie

Ingrith Miron

## Introducere. Generalităţi. Definiţie

- Sunt anemii cauzate de reducerea duratei de viaţă a hematiilor sub valoarea fiziologică de 120 de zile, datorate creşterii distrucţiei eritrocitare sau pierderii lor excesive şi sunt însoţite de reacţie reticulocitară (anemii regenerative)
- Clinic şi biologic se caracterizează prin asocierea unui sindrom anemic hiper-regenerativ cu un sindrom icteric cu hiperbilirubinemie indirectă
- Evolutiv există riscul de complicaţii metabolice (hemosideroză) cu răsunet organic multiplu

## Clasificarea etiopatogenică

- *anomalii intrinseci* – de membrană, de enzime eritrocitare, hemoglobinopatii
- *anomalii extrinseci* – imunologice şi neimunologice

Din punct de vedere al relaţiei cu factorii genetici anemiile hemolitice sunt congenitale şi dobândite

### Anemii hemolitice congenitale

- Defecte ale membranei hematiei
  - Sferocitoza ereditară
  - Eliptocitoza ereditară

- Acantocitoza
- Stomatocitoza
- Piropoikilocitoză

- Anomalii ale enzimelor eritrocitare
  - Deficienţa de glucozo-6-fosfat-dehidrogenaza G-6PD
  - Deficienţa de hexokinaza
  - Deficienţa de piruvatkinaza,
  - Deficienţa de triozofosfatizomeraza
  - Deficienţa de glutationreductaza, glutation sintetaza
  - Deficienţa de fosfofructokinază
  - Deficienţa de adenozintrifosfataza
- Anomalii ale structurii sau sintezei de hemoglobină sau alte mecanisme
  - Deficienţe ale hemului : porfiria congenitală eritropoetică
  - Deficienţe ale globinei : hemoglobinopatii prin modificări structurale : drepanocitoza
  - Talasemiile
  - Deficite combinate
  - Hemoglobinuria paroxistica nocturna (HPN)
- Anemii congenitale dizeritropoetice

## Anemii hemolitice dobândite

### *Anemia hemolitica imunologică*

**1. Autoimună**

- Anemii hemolitice autoimună : cu IgG, complement sau ambele

***Idiopatică***

- Anemie cu anticorpi la rece
- Anemie cu anticorpi la cald
- Anemie cu anticorpi bifazici (Donath Landsteiner)

***Secundară***

- Infecţii : mononucleoza, citomegalia, herpes, varicela, paramixovirusuri, coxackie, Mycoplasma pneumoniae, S. Typhi
- Medicamente : aspirina, fenacetina, cefalotina, penicilina, tetraciclina, rifampicina, sulfonamidele, insulina
- Boli imune : lupus, ACJ, dermatomiozită, colita ulceroasă, sdr Evans
- Boli maligne : leucemii, limfoame, tumori ovar

**2. Izoimună**

- Boala hemolitică a nou-nascutului
- Transfuzia de sânge incompatibil

*Anemii hemolitice neimunologică*

*Idiopatică*
*Secundară*

– mecanică (anemie hemolitica microangiopatică, anemia din boli cardiace, purpura trombotică trombocitopenică, hemoglobinuria de marş, sindromul hemolitic şi uremic),
– toxică (chimică, veninuri, medicamente : penicilină; chinidină, fenilhidrazidă, sulfone, vitamina K, fenacetină)
– biologică (bacteriană-clostridium, E. Coli, piocianic, streptococ ; virală-Epstein Bar, herpes, virus encefalitic ; parazitara -paludism, bartoneloza)
– sechestare splenica (hipersplenism).
– boli hematologice : leucemii, limfoame, anemii aplastice

## Clinica anemiilor hemolitice

A. Paloare sclero-tegumentară
B. Icter sclero-tegumentar
C. Febră
D. Astenie, fatigabilitate, scăderea performanţelor intelectuale
E. Tahicardie, suflu sistolic la ascultaţia cordului
F. Dispnee de efort
G. Dureri lombare, abdominale în puseul hemolitic
H. Urini închise la culoare
I. Splenomegalie
J. Modificări somatice, tulburări de creştere la cazurile severe şi cronice, afectări ale imunităţii, afectare secundară a unor organe şi sisteme : hepatic, cardiovascular, endocrine, ulcere ale membrelor, calculi biliari

## Diagnostic de laborator

A. Hemoleucotrombogramă
1. Adesea anemia este normocitară, dar se pot întâlni aspecte variate (ex : microsferocitoză, hipocromie)
2. Frotiu : sferocite în anemia Minkovski-Chauffard, eliptocite, acantocite, schizocite în anemia microangiopatică, anemie hipocromă microcitară în talasemii, hematii în seceră în siclemie

B. Testul Coombs
1. Direct
2. Indirect

C. Reticulocite crescute
D. Index reticulocitar > 3%
E. Studii legate de fragilitatea osmotică şi autohemoliză, hemoliza în mediu acid a hematiei
F. Grup, Rh pentru aprecierea compatibilităţii mama-făt şi pentru terapia transfuzională.
G. Haptoglobina serică scăzută
H. Bilirubina neconjugată (indirectă) crescută
I. Lactatdehidrogenaza (LDH) crescută
J. Sideremia crescută
K. Hemoglobinuria importantă
L. Dozarea G6PD în anemia prin deficienţă de glucozo 6 fosfat dehidrogenază
M. Feritina crescută
N. Studii de captare splenică a hematiilor marcate radioactiv
O. Electroforeza hemoglobinelor
P. Prelevări de probe bacteriologice pentru Clostridium, malarie,

## 1.9.1. Anemii prin deficienţă de membrană eritrocitară

### Sferocitoza ereditară

Definiţie. Frecvenţă

Denumită şi boala Minkowski-Chauffard boala este o anomalie hemolitică ereditară, de severitate variabilă, caracterizată prin eritrocite sferoidale, fragile osmotic, care sunt sechestrate în pulpa roşie a splinei. persistă.

Frecvenţa este de 1 la 5000 copii. Transmiterea este autosomal dominantă: bolnavii sunt heterozigoţi, homozigoţia este letală. Există şi forme sporadice în 25% din sferocitoza ereditară. Se găsesc şi anomalii ale cromozomului 8.

Patogenia

Sferocitoza ereditară este un defect primar de instabilitate a membranei hematiei datorat disfuncţiei şi deficienţelor unor proteine ale scheletului hematiei-spectrina şi ankirina. 75% din sferocitozele ereditare au un deficit moderat de spectrină (75-90%).

- ankirina este deficitară (50-75%), mutaţia fiind transmisă în două forme, dominant şi recesiv, evoluţia este medie spre severă
- mutaţiile în banda 3 apar în forma dominantă a bolii în 15-20%
- mutaţiile a spectrinei sunt recesive şi se întâlnesc în 5%,boala fiind severă

- mutaţiile b spectrinei sunt dominante şi se întâlnesc în 15%-20%, cursul bolii e blând sau mediu.
- proteina 4-2 deficitară este rară, descrisă la japonezi

Ca urmare a acestor deficite se constată:

- sechestrarea hematiilor în splină (produsă diformabilităţii reduse a hematiilor) şi hemoliza lor prematură la nivelul pulpei roşii a splinei unde microsferocitele sunt distruse mecanic la nivelul capilarelor înguste splenice.
- depleţie a lipidelor membranare
- tendinţa la sferocitoză
- influx şi reflux al Na sporită, deschidratare celulară
- utilizarea rapidă a adenozintrifosfatului, a creşterii glicolizei distrucţie a hematiilor

## Tablou clinic

- Sferocitoza ereditară poate fi prezentă şi la *nou-născuţi* (35% din sferocitoza ereditară). La nou-născut: se poate manifesta prin icter sever, favorizat şi de imaturitatea enzimatică hepatică; diagnosticul este dificil, datorită HbF, care conferă hematiei o rezistenţă osmotică scăzută (diagnosticul va fi temporizat; orientativ, splenomegalie/splenectomie la unul din părinţi, sau microsferocitoză sau rezistenţă osmotică scăzută a hematiilor în mediul hipoton).
- Principalele manifestări clinice ale SE sunt:
  - *paloare;*
  - *icter* sclero-tegumentar, urini şi scaune hipercrome;
  - *splenomegalie ± hepatomegalie.*

  Poate apare disociaţie anemie-icter: ex. anemie acută brutală fără icter, (icterul apare mai tardiv, după câteva zile necesare difuziunii bilirubinei în ţesuturi) sau icter fără anemie (hemoliza cronică).
- *Hemoliza acută*: dureri abdominale, lombare, febră, colaps, oligoanurie, splenomegalie moderată sau absentă;
- *Hemoliza cronică*: tulburări de creştere (nanism anemic), modificări de neurocraniu, facies, oase lungi, retard pubertar, litiaza biliară.

## Forme clinice

1. **Tara de sferocitoza ereditară** în care numai autohemoliza este modificată (60% fără glucoza şi 10% cu adaos de glucoza), splenectomia nu este necesară.
2. *F. uşoară* **(20%)** – eritropoieza compensează hemoliza şi pacienţii prezintă **anemie uşoară,** sau sunt **asimptomatici,** cu excepţia complicaţiilor: **aplazia medulară tranzitorie** (infecţii cu parvovirus B19), **eritropoieza ineficientă** (deficit de acid

folic, sarcină), **splenomegalie** (hiperhemoliză orin infecţii virale etc). - anemie minoră, reticulocitoză 3-6%, spectrina reprezintă 80% din valoarea normală, fragilitatea osmotică sporită, autohemoliză (50% fără glucoză şi 10 % cu glucoză), asimptomatică, nu este necesară splenectomia

3. *F. tipică* (70%) – hiperproducţia eritrocitară compensează doar parţial hemoliza, cu **anemie medie** ce persistă toată viaţa, bine tolerată ; **icter** variabil ca intensitate cu urini şi scaune hipercrome (hemoliză ± icter obstructiv prin litiaza biliară) ; **splenomegalie** de consistenţă normală, progresiv accentuată cu vârsta, de mărime variabilă ± hepatomegalie, adenomegalie ; **astenie, fatigabilitate ; hiperpigmentaţie cutanată ;** dezvoltarea excesivă a măduvei osoase hematoformatoare, cu lărgirea canalului medular şi **deformări osoase, facies particular :** frunte boltită, olimpiană, fizionomie mongoloidă, malare proeminente, oase nazale slab dezvoltate, prognatism, craniu în turn ; **tulburări de dezvoltare somatică şi maturare sexuală ; litiaza biliară** şi **ulcerele de gambă,** chiar sub 4-5 ani (mai rare ca în talasemii). În forma moderată : anemia este moderată, Hb 8-10g %, reticulocite 6%, hiperbilirubinemia indirecta peste 3 mg %, fragilitate osmotică sporită, autohemoliză (80 % fără glucoza şi 10 % cu glucoza), splenectomia este necesară spre pubertate.

4. *F. severă (10%)* – anemie severă prin aplazie hemoliză la care se poate adăuga aplazia medulară ; tulburări de creştere şi dezvoltare, cu anomalii ale scheletului ; hemosideroză prin transfuzii repetate şi hemoliză cronică, anemie Hb 6-8 g%, reticulocitoză peste 10%, defect de spectrină sub 50% din normal, autohemoliză sub 50% fără glucoza şi peste 10% cu glucoza, calculoză biliară, splenomegalie, splenectomia se practică după vârsta de 3-5 ani.

*Criza de deglobulizare :*

- **Exacerbarea hemolizei** (infecţii virale) : alterarea stării generale, accentuarea palorii, icterului şi hepatosplenomegaliei, cefalee, dureri abdominale intense, febră, lombalgii, oligurie,
- **Eritroblastopenia acută tranzitorie Owren** (infecţii, efort fizic, traume psihice, deficit de acid folic) : stare de rău general, febră, frison, dureri abdominale, comă ; paloarea se accentuează, fără exacerbarea icterului şi splenomegalie, urini clare.

Laborator

- anemie moderată cu criză eritroblastopenică Hb 2-3g%
- volumul eritrocitar scăzut : concentraţia Hb sporită
- reticulocitoză 3-15%
- microsferocite

- reacţia Coombs negativă
- fragilitatea osmotică a hematiilor creşte(hemoliza începe la 5,2 g % NaCl şi sfârşeşte la 4,9 % NaCl)
- autohemoliză sporită (normal 4% la 48 ore) ce se corectează prin adaos de glucoza)
- viaţa hematiilor 7-15 zile
- sechestrarea splenică a hematiilor la explorarea cu izotopi
- medular : hiperplazie normoblastică, $Fe^{++}$ crescut
- hiperbilirubinemie indirectă

## Diagnostic pozitiv

Argumentat pe date anamnestice, clinice, paraclinice.

## Diagnostic diferenţial

Anemii hemolitice de altă etiologie (congenitale, dobândite)

1. Eliptocitoza
   - Eliptocitoză ereditară (ovalocitoză) se caractizează prin prezenţa ovalocitelor în un număr mare în sângele periferic.
   - Majoritatea pacienţilor sunt asimptomatici. Transmiterea este autosomal dominantă, circa 12% dinte heterozigoţi au o anemie hemolitică moderată, însoţită de splenomegalie şi de reticulocitoză. Homozigoţii prezintă anemie severă.
   - Defectul de membrană asociază defecte ale spectrinei şi defecte ale lanţurilor alfa şi beta ale ankirinei, ale proteinei 4-1, ale glicoforinei C şi D şi ale proteinei 3.
   - Laboratorul evidenţiază în sângele periferic 25-90% hematii alungite (eliptocite).
   - Fragilitatea este normală sau crescută.
   - Tratament : transfuzii, splenectomia şi profilactic administrare de acid folie.
2. Pyropoikilocitoza
   - Pyropoikilocitoza ereditară este o anemie congenitală asociată cu o fragmentare a hematiilor în vitro la 45°C.
   - Anemie cu valori ale Hb de 7-9g %, icter, splenomegalie
   - Homozigoţii dar şi heterozigoţii dubli au deficienţe ale spectrinei
   - Raportul colesterol/proteine membranare sporit
   - Deformabilitatea a hematiilor redus
   - Fragilitate vasculară şi autohemoliza sporite
   - Volum eritrocitar mic
   - PK trebuie difereţiată de anemia hemolitică microangiopatică sau prin deficitul de piruvatkinază.

- Prin splenectomie se reduce mult hemoliza.

3. Stomatocitoza
   - Transmisă autosomal dominant caracterizează prin aspectul hematiilor sub forma de cupă. Hematiile conţin o concentraţie ridicată de $Na^+$ şi redusă de $K^+$; probabil printr-o anomalie a proteinelor membranare. Hematiile sunt rigide şi prin slabă deformabilitate determină o distrugere mai rapidă.
   - Tabloul cinic este normal, dar sunt prezente: icterul apare de la naştere, paloarea este în raport cu anemia, splenomegalia este prezentă.
   - Hematologic: anemie, hematii sub formă de stomatocite 15-50%, reticulocitoză, fragilitate osmotică şi autohemoliza crescute. Aspectul hematiilor de stomatocite poate fi întâlnit şi în intoxicaţia cu Pb, infecţii virale, deficite enzimatice ale hematiilor, boli neoplazice şi hepatice.
   - Splenectomia reduce hemoliza (dacă este severă).

4. Acantocitoza
   - Acantocitoza ereditară este o anemie hemolitică transmisă autosomal recesiv cu aspect de hematii particulare („spini" pe suprafaţa hematiei).
   - Clinic: bolnavul are malabsorbţie pentru lipide, absenţa alfa lipoprteinelor în plasmă, semne neurologice (ataxie, nistagmus, retinită pigmentară), anemie cu acantocite în 70%, reticulicitoză.
   - Acantocitoza ereditară trebuie diferenţiată de picnocitoză.
   - Aspect de hematii - acantocite se întâlnesc şi în: insuficienţă renală, ciroză, mixedem, neoplazii.

5. Xerocitoza
   - Xerocitoza ereditară este transmisă autosomal dominant, aspectul hematiilor este particular cu hemoglobina dispusă la periferie sau central.
   - Deficitul constă în deshidratarea prin permeabilitatea sporită a Na şi a unui plus de fosfatidilcolină în membrana hematiei.
   - Clinic anemia este moderată, cu reticulocitoză, volum eritrocitar mare, fragilitate osmotică redusă (la 45 grade este sporită după 60 minute).

6. Defecte membranare dobândite, asociate cu hemoliza
   - Picnocitoza infantilă este o anemie hemolitică tranzitorie întâlnită la prematuri în primele 3 săptămâni, care se remite spontan. Diagnosticul se afirmă pe: anemie hemolitică cu testul Coombs negativ şi pe prezenţa picnocitelor la peste 6% din hematii. în cazuri deosebite este nevoie de exsanguinotransfuzie.
   - Anemia hemolitică prin defecit de Vit. E. Hematiile au aspect în halou, iar anemia este întâlnită la prematur după prima lună de viaţă, şi e datorată absorbţiei deficitare a Vit E. Agravarea se produce prin administrarea orală de săruri de Fe. Profilactic se administrează Vit E 25 mg zilnic oral .
   - Alte stări de deficit al membranei eritrocitare pot fi prezente în: boli hepatice parenchimatoase, insuficienţă renală în dializă cronică, sindromul hemolitic şi

uremic sau în CID. Hematiile au aspect de „halou lunar", precum şi de hematii fragmentate.

Tratament

- Acid folic 1 mg/zi
- Transfuzii în crizele hemolitice şi eritroblastopenice
- Splenectomie după vârsta de 5 ani, după vaccinare pentru Pneumococ şi Haemophilus influenzae şi administrarea de penicilină postsplenectomie. Prin splenectomie dispare anemia, se corectează tulburările de creştere, dispar puseele de hemoliză, durata de viaţă a hematiilor, dar rămâne subnormală, sferocitoza se reduce puţin.

Complicaţii

- Crize hemolitice precipitate de infecţii
- Deficit în folaţi
- Litiază biliara
- Hematocromatoză – rară

### 1.9.2. Anemii hemolitice prin deficite enzimatice

Sunt anemii hemolitice nesferocitare caracterizate prin:
- prezenţa de la naştere a icterului neonatal
- anemia moderată, severă cu reticulocitoză
- splenomegalie
- fragilitate osmotică normală, autohemoliza anormală
- test Coombs negativ
- precipitarea crizelor de hemoliză de către substanţe (medicamente)

Anemia prin deficit de glucozo-6-fosfat-dehidrogenază (G6-PD)

- Deficienţa de G6PD este cea mai frecventă deficienţă enzimatică din lume afectând 400 milioane de oameni mondial.
- Ea este cunoscută şi sub denumirea de favism, datorită reacţiei pacienţilor la fasolea de tip vicia fava.
- Deficienţa este în alelele de pe crs X, boala fiind transmisă X-linkat recesiv. Boala apare la homozigoţi masculini şi femeile sunt purtătoare ale mutaţiile al locusului G6PD la Xq28.

- Enzima catalizează reacţiile de oxidoreducere realizând oxidarea glucozo-6-fosfatului la 6-fosfogluconat şi favorizând menţinerea nivelului de NADPH intracelular, care este cofactor în reacţii biosintetice şi menţine glutationul în forma sa redusă.
- Clinic unele cazuri prezintă icter neonatal, rar se dezvoltă icter nuclear cu anomalii neurologice.

Medicamentele interzise: acid nalidixic, antracicline, albastru de metilen, ciprofloxacina, cotrimoxazol,dapsona, enoxacina, furazolidon, glibenclamid, monoxid de azot, nitrofurantoin, nitroprusiat, fenazona, primachina, sulfacetamida, sulfaguanidina, sulfonamida, sulfasalazina, urat oxidaza, clorpropamida, naftalen, albastru de toluidină, fenilhidrazidă, etc

Medicamente potenţial nocive: aspirina, paracetamolul, acid ascorbic, prilocaina, cloramfenicol, colchicina, dimenhidrat, fenitoina, menadiona, PAS, tolbutamida, spiramicina, mestranol, levodopa, HIN,litiu, metamizol, dimercaprol, etc.

## Anemia hemolitică prin deficit de piruvatkinază

Anemia hemolitică prin deficit de piruvatkinază se transmite autosomal recesiv, hemoliza este importantă la homozigoţi, se întâlneşte la populaţiile nord europene, sunt variante de deficit de pk anormale.

Are loc o glicoliză deficitară a hematiilor cu reducerea formării, adenozintransfosfatului, piruvatkinaza fiind penultima conversie din calea Embden-Mayerhof.

Clinic anemia este de severitate variabilă prezintă din perioada neonatală prin icter, splenomegalie în timp calculoze biliare şi hemosideroza (datorata transfuziilor repetate), infecţia cu parvovirus produce crize eritroblastice. Hematologic, hematii mari, ovalocite, policromatofile, acantocite.

Piruvatkinaza eritrocitară este redusă la 5-20% din valoarea normală. Autoliza se corectează la adaos de ATP. Tratament: suplimentarea de acid folie, la necesitate transfuzii, splenectomia nu opreşte hemoliza. Alte AH prin deficite enzimatice în calea Embden-Mayerhof semnalate foarte rar întâlnite sunt:

- deficitul în izomerază glucozo-fosfat
- deficitul în aldolază
- deficitul în izomerază trifosfat
- deficitul în enolază

### 1.9.3. Sindroamele talasemice

Definiţie, generalităţi

- Sunt caracterizate prin hemoliză exagerată şi hematopoeză ineficace şi reprezintă consecinţele insuficienţei sau absenţei producţiei unuia sau mai multor lanţuri componente ale Hb umane.
- După lanţul afectat se împart în : alfa, beta, gama, gama-beta talasemii. Dintre acestea cele mai frecvente şi grave sunt alfa şi beta talasemiile.
- În marea lor majoritate sunt boli genetice recisive, heterozigoti fiind în general sănătoşi.
- Expresia clinică a formelor homozigote este variabila, beneficiind în prezent de terapii adaptate.
- Corelaţii genotip-fenotip sunt în parte stabilite, contribuind la mai buna înţelegere a marii diversităţi clinice, dar şi pentru depistarea heterozigozităţii, sfatului genetic, diagnosticului prenatal şi a tratamentului.

Fiziopatologie, genetică şi biologie moleculară

- Talasemiile sunt boli ereditare ale sintezei Hb, fapt care duce la alterarea producerii unor lanţuri de globină ($\alpha$, $\beta$, $\gamma$, $\delta$). În $\beta$ talasemii lanţurile beta sunt fie în cantitate mai mică, fie absente. Consecinţa va fi scăderea Hb A ($\alpha_2\beta_2$) în hematii, *hipocromia şi microcitoza*. Purtatorii de tară nu au aceste manifestări. În cea mai obişnuită formă de trăsătură talasemică, nivelul Hb $A_2$ ($\delta_2/\alpha_2$) e crescut la 2,5-3% din total. În alte tipuri de talasemii mutaţia se manifesta şi la lanţurile $\delta$, încât rezultă un nivel ridicat de Hb F ($\alpha_2\gamma_2$) prin activarea lanţurilor $\gamma$ iar Hb $A_2$ nu este crescută. În formele severe de beta talasemie (anemia Cooley) excesul de lanţuri alfa duce la distrucţia precursorilor medulari şi la *inhibiţia eritropoezei*.
- Genele care controlează producerea lanţurilor de globină sûnt plasate pe crs 11 pentru lanţurile beta şi pe crs 16 pentru lanţurile alfa.
- Lanţurile alfa în exces precipită intracelular şi interacţionează cu membranele celulare distrugîndu-le. În citoplasmă sunt corpi intracelulari produşi de lanţurile în exces care interferă cu diviziunea celulelor şi *produc hemoliză alături de eritropoeza ineficace*. Nivelul crescut de Hb F duce la hipoxie, care cu anemia stimulează puternic eritropoetina. Rezulta o accelierare a eritropoezei ce mareşte maduva şi crează expansiuni osoase şi diformităţi.
- Splina se manifestă intens prin distrugerea hematiilor anormale şi este hipertrofiată şi hiperfuncţională *(hipersplenism)*.
- *Supraîncărcarea cu fier* este o altă consecinţă a acestei stări de hemoliză, asociată cu fierul provenit din transfuzii şi se poate manifesta la nivelul aparatului cardiovascular, ficat, glande endocrine.

## Formele clinice

### *Alfatalasemiile*

Bazele moleculare

Genele globinei alfa sunt în duplicat la om, situate în partea distală a braţului scurt al cromozomului 16, într-un ansamblu care include gena embrionara „*cps*", trei gene pseudo şi o genă cu funcţie necunoscută. Cele 2 gene alfa (alfa 1 şi alfa 2) au un nivel diferit de activitate transcripţională (alfa 2 produce de 3 ori mai multă globină decât alfal). Alfa talasemiile sunt urmarea unei deleţii a uneia sau mai multor gene alfa. Deleţia unei singure gene alfa produce fenotipul de alfa talasemie moderată (alfa + - alfa / alfa, alfa, alfa). Alteori sunt deficite deleţionale în deosebi în bazinul mediteranean.

**Clasificarea clinică şi genotipică a alfatalasemiei**

| FENOTIP | CARACTERE CLINICE | |
|---|---|---|
| *Alfa silenţioasă purtător | Hemato normal | $\alpha+\alpha T$ |
| * Alfa talasemie minoră | microcitoză, hipocromie anemie moderată | $\alpha+$ |
| * Hemoglobinoza H | anemie hemolitică severă sau moderată, icter,hepatosplenomegalie | $\alpha 0/\alpha T$ $\alpha T/\alpha T$ |
| *Sdr.Hb BART ( $\gamma 4$ ) Hidrops fetal | anemie fetală foarte severă, edeme, hepatosplenomegalie, decese în utero sau după naştere | $\alpha 0/\alpha 0$ |

Legenda:
$\alpha+$ = alfa/ alfa alfa
$\alpha 0$ = - / alfa alfa
$\alpha T$ = defect nedeleţional

În perioada neonatală procentul de Hb BART (4 gamma) este de 1-2%. Adulţii cu 3 gene normale pot avea fenotip complet silenţios (indice eritrocitar normal HbA2 şi HbF normale) sau o formă moderată în care lanţurile de globină în reticulocitele din sângele periferic relevă un raport alfa /beta scăzut 0,8-0,9 .

- Forma minoră are anomalii a 2 gene alfa fie în cis pe acelaşi cromozom, fie în trans pe 2 cromozomi opuşi. Nou născutul are Hb BART de 5-6%. Adulţii au procente normale de Hb A2 şi F normale şi raportul alfa/beta scăzut 0,7-0,8.
- Hemoglobinoza H prezintă numai o genă alfa funcţională H. Esta vorba de o heterozigoţie alfa 0, alfa+. HbH este în cantitate redusă 5-25%. Hemoglobina H este instabilă şi precipită în interiorul hematiei antrenând tulburări membranare şi

distrucţie prematură. Raportul de sinteză alfa/beta scade la 0,6-0,4. Nou născutul are Hb BART 25%.

## Clinica

- Expresia HbH este variabilă.
- Cel mai constant este semnalată ***anemia hemolitica microcitară hipocromă, hepatosplenomegalie, icter şi modificări scheletice de tip talasemic***. Hb H poate să prezinte hipersplenism, ***litiază biliară, ulcer de gambă, episoade hemolitice la infecţii şi medicamente oxidante***, care să necesite transfuzii de masă eritrocitară. Poate apare o încarcare cu fier la cel politransfuzat. Severitatea Hb H are la bază implicarea genei principale alfa 2. S-a descris recent o forma de HB H la pacienţii originali din Europa de nord, care prezintă ***un retard mintal*** sub forma a 2 sdr. :
- Sdr.ATR 16 legat de o deleţie întinsă la crz. 16
- Sdr. cu hipertelorism, infundare nazală, nas retroversat, gura largă, anomalii genitale, retard mental sever.
- Sdr.H BART hidrops fetal cu absenţa totală a genei alfa şi Hb cu 4 lanţuri gamma 80% şi beta 10%. Fătul homozigot este incapabil de a transporta oxigenul. Supravieţuieşte până la finele sarcinii, datorită prezenţei unor mici cantităţi de Hb embrionară (Hb Portland I-II). Sindromul nu este compatibil cu viaţa şi este frecvent în S-E Asiei şi rar în bazinul mediteranean.

## Tratament

HbH au o viaţă normală în general necesitând o suplimentare de Ac folic. Nu se vor administra medicamente oxidante, tratament energic cu antibiotice în infecţii şi la nevoie se administrează transfuzie cu masă eritrocitară.

Splenectomia poate produce tromboze venoase cu risc vital. În sdr.BART diagnosticul intrapartum duce la întreruperea sarcinii.

## *Betatalasemiile*

Zona geografică cu frecvenţă ridicată este Bazinul mediteranean. Beta talasemiile sunt datorate inhibării sintezei lanţurilor beta ale globinei, care sunt înlocuite cu lanţuri gamma şi delta, cu o creştere a HbA2 şi HbF.

### *Bazele moleculare*

Gena Hb beta este situată pe braţul scurt al cromozomului 11, într-o regiune care conţine şi genele globinei embrionare şi fetale. Controlul acestor gene este sub

locusul de control al regiunii (LCR) care locus după locul de acţiune total sau parţial inactiveaza în aval genele globinei intacte. S-au descris peste 150 mutaţii responsabile de fenotipul b talasemiei. În marea majoritate e vorba de substituţii de nucleotide sau inserţii/deletii oligonucleotidice inactivând expresia genei betaglobinei. În funcţie de nivelul de producţie reziduală a globinei beta se disting mutaţii beta +tal silenţioase, moderate şi severe, cu o varietate de fenotipuri. Formele silenţioase se descoperă numai la analizele moleculare ; în stare homozigotă mutaţiile moderate conferă un fenotip clinic de beta talasemiile. Mutaţiile beta + tal severe în stare homozigota conferă un fenotip de b talasemie majoră. Cele mai multe mutaţii β zero tal sunt severe şi unele se însoţesc de lanţuri gamma ameliorând fenotipul clinic. Factorul genetic cel mai important este asocierea sintezei de HbF ca răspuns la stres hematopoietic.

- β0 = sinteza lanţurilor beta nedetectabila
- β+ = reducerea sintezei lanţurilor beta
- βδ = genele pentru lanţurile delta şi beta nefuncţionale
- β Hb Lepore = fuziunea globinei datorita unei incrucişări inegale a genelor b- şi δ-

Beta talasemiile homozigotă sau heterozigotismul dublu
(forma majoră – anemia Cooley)

*Patogenie*

- reducerea variabilă a lanţurilor beta (b0, b+)
- exces de lanţuri a cu precipitare intracelulară insolubilă de lanţuri alfa
- eritropoieza ineficace cu precursori distruşi şi exces de lanţuri alfa
- reducerea duratei de viaţă a hematiilor şi sechestrare splenică.

*Clinica*

La copilul mic paloarea se agravează progresiv, icter, întârzierea creşterii, hepatosplenomegalie, febră, anorexie, diaree, vărsături, infecţii ale căilor aeriene superioare.

La copilul incorect tratat apar semne de deformări scheletice. Prin expansiunea şi hipertrofia măduvei eritroide apare faciesul talasemic tipic (malare proeminente, bose frontale, depresia arcadei nazale, incisivii centrali superiori expuşi, protuzie maxilară). Are loc subţierea corticalei oaselor, osteoporoză şi uneori fracturi patologice, retard pubertar, ulcere cutanate.

*Tablou hematologic*

- anemie hipocromă şi microcitară
- morfologia anormală a hematiilor: anizocitoza, poikilocitoza, celula ţintă, schizocite, punctaţii bazofile, eritroblastoza
- leucotrombopenie secundară hipersplenismului
- reticulocite reduse în raport cu gradul anemiei
- megaloblastoza medulară, fragilitate osmotică diminuată
- biochimic: hiperbilirubinemie indirectă mare, teste hepatice alterate, feritina crescută
- electroforeza Hb variază în funcţie de BT: la homozigoţii beta +T şi heterozigoţii beta 0 beta + au: HbF= 70-90% şi HbA =10-30% şi numai urme de HbA2.
- în reticulocitele periferice raporturile sintezei de globina alfa/non alfa sunt foarte dezechilibrate cu cât boala este mai severă.

*Complicaţiile şi sechele:*

- anemia cronică
- hemocromatoză
- ciroze şi insuficienţă hepatică
- insuficienţă cardiacă, aritmii, pericardite
- hiperplazie medulară, osteoporoză marcată, rahitism, scolioză, deformări ale coloanei vertebrale, compresii nervoase, fracturi
- diabet, hipogonadism
- endocrinopatii: diabet zaharat, hipotiroidie, hiperpigmentare cutanată
- insuficienţă cardiacă
- hipersplenism

*Cauze de deces*

Sindromul de suferinţă organică multiplă prin hemocromatoza sistemică, insuficienţă cardiacă, aritmii, septicemii.

*Terapie*

- Aplicarea de transfuzii de masă eritrocitară deleucocitată, cu păstrarea Hb la 10-11g %, repetate la 3-4 săptamâni. Vaccinarea în prealabil cu vaccinul împotriva hepatitei B şi eventual VHC este necesară
- Suplimentarea cu acid folic 1 mg/zi
- Chelare cu Desferal (desferioxamina) 40-60 mg/kg perfuzie iv sau sc sau deferipirona 75 mg/kg zi deoarece încărcarea cu Fe duce la încărcare hepatică cronică, insuficienţă cardiacă cronică, aritmii, hiopgonadism, diabet, hipotiroidism, tulburări de creştere şi de pubertate, diminuarea imunităţii şi insuficienţă respiratorie

mixtă obstructiv restrictivă. Eficacitatea terapiei se face dupa nivelul feritinei care trebuie să fie sub 1000ng/ml. Efectele secundare sunt rash, prurit, reducerea acuităţii vizuale

- Splenectomia se face după vaccinarea antihemofilică şi antipneumococică. Post-splenectomie se face profilaxie cu penicilină.
- Tratamentul osteoporozei : calcitonina, bonefos, calciu, vitamina D
- Apariţia Hb F compensatorii se poate stimula cu 5 azacitidina, busulfan, hidroxi-uree sau citozar.
- Tratamentul eventualelor infecţii cu germeni Gram pozitivi incapsulaţi
- Transplant de celule stem alogeneice. Sunt 3 factori prognostici pentru transplant : hepatomegalia, fibroza hepatică şi calitatea tratamentului chelator ; dacă aceşti factori sunt favorabili, transplantul în beta talasemii împart copii în 3 grupe :
  - grupa 1 : 3 factori de prognostic favorabil rezultat 90%
  - grupa 2 : numai 1 sau 2 rezultat favorabil 82%
  - grupa 3 : fără nici un factor favorabil rezultat 53%
- Activarea sintezei de lanţuri gamma se poate face prin :
  - citostatice (5-azacitidina, hidroxiuree)
  - factori de creştere (eritropoetina)
  - inductori de diferenţiere (acid butiric)
  - rezultate promiţătoare pentru beta talasemii forma majoră şi beta talasemii forma intermediară
- Terapia genică : transferul de gene ale globinei în celulele surse hematopoetice în maturaţie sau mature (celule care sunt reduse în măduvă la 0,01 – 0,001%.

### *Elemente de diagnostic diferenţial în anemiile hipocrome*

| Tip de anemie | Feritina serică (µg/l) | Fe seric (µg/100ml) | CTF (µg/100ml) | CST (%) | Hemosiderină | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | macrofage | Sideroblaşti (%) |
| Normal | 30 - 142 | 65 - 185 | 250 - 450 | 20 - 45 | +/++ | 30 - 80 |
| a. feriprivă | ↓ | ↓ | ↑ | ↓ | 0 | <10 |
| **Talasemie** | ↑ | ↑/N | ↓/N | ↑/N | N/↑ | N/↑ |
| a. inflamatorii | N/↑ | ↓ | ↓ | N/↑ | ↑ | ↓ |
| a. sideroblastice | ↑ | ↑ | N/↓ | N/↓ | ↑ | Inelar ↑ |
| Atransferinemie congenitală | ↑ | ↓ | ↓ | N/↑ | ↑ | ↓ |

### *Beta talasemia forma intermediară*

- Beta talasemia intermediară are aspect clinic foarte varibil (de la absenţa manifestărilor clinice ca în formele heterozigote până la forme cu dependenţă transfuzională)
- Anemia este moderată, Hb 7-10 g % splenomegalie variabilă fără anomalii faciale.

- Electroforeza Hb: Hb F sporită 5-95 % şi HbA2 normală sau crescută.
- Principalii factori de atenuare sunt: asocierea cu o alfa talasemie şi determinante genetice care sporesc sinteza lanţurilor gama şi deci producţia de HbF.
- Cei mai mulţi pacienţi au rar nevoie de transfuzii înainte de splenectomie în sarcină sau în infecţie
- Complicaţiile cele mai frecvente sunt: hiposplenismul,ulcerele de gambă, eritropoeza extramedulară, osteoporoza şi rar fracturi .
- Tratament: acid folic 1 mg/zi, preparate în Fe, chlare cu desferal, transfuzii sub Hb 7g % splenectomie.

***Beta talasemia minoră şi tara betatalasemică***

Asiptomatice, hematologic volumul eritrocitar este scăzut, hemoglobina redusă la 10-11g%.

Electroforeza Hb: Hb A2 peste 4% şi HbF moderat crescută la 50 % din cazuri

## Bibliografie


1. Ciofu E, Ciofu C, *Esentialul in pediatrie*, Ed Med Amalteea, Buc 2002, pag 420-433
2. Lanzkowsky Ph, ed. *Manual of pediatric hematology and oncology*. 4th ed. San Diego: San Diego Academic Press, 2005: 31-199.
3. Nathan and Oski's *Hematology of Infancy and Childhood* Sixth ed, Sounders, 2003, 169-721.
4. Ohls RK, Christiansen RD, Glader B,Segel SB, Dbaun MR, Vichinsky E,Scott JP, Strauss RG, et al. Disease of the blood. (Part XX). In Beherman K, Stanton J (eds): *Nelson Textbook of pediatrics*. 18th edition, Saunders Elsevier, Philadelphia 2007: 1957-2095.
5. Tansanu I., sub redacţia, Boli hematologice şi oncologice pediatrice pag. 309-334 şi 336-355 in *Pediatrie vol I*, Curs Universitatea de Medicină şi Farmacie Iaşi, Chişinău, 1995.
6. Ţurcanu L, Şerban M. *Boala Hodgkin în Hematologia pediatrică*. Bucureşti: Editura Centrală Industrială de Medicamente şi Cosmetice, 1986.


## 1.10. Insuficienţe medulare (IM)

Ingrith Miron

I.M. hematopoetice se caracterizează clinico - hematologic fie prin afectarea unei singure linii (eritroblastică, mieloidă sau megacariocitară) sau a tuturor celor 3 linii - pancitopenie (cu hipoplazie sau aplazie medulară).

La copil 30 - 35 % I.M. sunt congenitale iar din acestea 2/3 sunt anemii Fanconi.

## Clasificare

### I. Afectarea unei singure linii

a. linia eritroblastică
   - congenitale : anemia Blackfan-Diamond, sindromul Aase, anemia diseritropoetică congenitală ;
   - dobândite : eritroblastopenii tranzitorii, eritroblastopenia idiopatică tranzitorie a copilului, secundare medicamentelor, infecţiilor, malnutriţiei, hemolizei cronice (prin parvovirus tip 19) ;

b. linia mieloidă
   - congenitale : Schawchaman - Diamond, boala Kostmann, disgenezia reticulară :

c. linia megacariocitară
   - sindromul Tarr (absenţa radisului + trombocitopenie)

### II. Afectarea celor 3 linii - pancitopenii

a. congenitale
   - anemia Fanconi (asociată sau nu dezordini cromozomiale)
   - anemia aplastică familială (fără dezordini cromozomiale şi fără malformaţii)

b. dobândite : idiopatice şi secundare

- IM congenitală *(20%)*
  - Anemia Fanconi
  - Anemia Blackfan-Diamond
  - Dyskeratosis congenita
  - Hipoplazia cartilaj păr
  - Sindromul Pearson
  - Sindromul TAR
  - Shwachman-Diamond
  - Sindromul Kostmann
  - Disgenezia reticulară
  - Sindromul Dubowitz
  - Anemia aplastică familială

- IM câştigată (80%)
  - Cauze imun mediate
  - Idiopatică
  - Infecţioase : hepatita A,B,C,D, Ebstein-Barr (EBV), HIV, parvovirus, şi mycobacterii

- Boala grefă-contra gazdă transfuzională la imunodeprimați
- Sindroamele mielodisplazice
- Sindroamele preleucemice
- Hemoglobinuria paroxistică nocturnă
- Expuneri la radiații, benzen
- Medicamente : cloramphenicol, citostatice, fenilbutazonă, săruri de aur,
- anticonvulsivante, antimalarice
- Malnutriție
- Sarcină

## Anemia Blackfan – Diamond (ABD)

ABD este o hemopatie rară, 5-6 cazuri la 1 milion de copii. In 15-20% este transmisă autosomal dominant, în alte cazuri autosomal recesiv dar sunt și cazuri sporadice.

### Tabloul clinic

In cele mai multe cazuri manifestările apar în primele 3 luni de viață - 20% din cazuri sunt prezente în primele 2 săptămâni de la naștere ; 65% din ABD se manifestă înainte de 6 luni.

Clinic paloarea cutaneo - mucoasă este marcată

In 1/2 din ABD există asociate alte anomalii congenitale și anume :

- talie mică ;
- absența, bifiditatea, trifalangia degetului mare, ștergerea eminenței tenare ;
- anomalii faciale : hipertelorism nas în șa ;
- alte malformații posibile întâlnite : renale, cardiace, scheletale ;

Nu există hepatosplenomegalie.

### Laborator

*Tabloul hematologic*

- anemie normo sau macrocitară marcată : 1-2 milioane hematii/mmc ; reticulocitopenie sub 0,5% ;
- electroforeza Hb arată valori ridicate a HbF ; sporirea antigenului i. ;
- medulograma prezintă reducere marcată a precursorilor eritroizi în stadiul de proeritroblast ;
- marcher specific pentru ABD este creșterea adenozindeaminazei eritrocitare ;
- sunt prezente anomalii ale cromozomilor 1 si 6 ; în formele sporadice rar este semnalată translocația bratului lung a cromozomului 19.

### Diagnostic pozitiv

- Se afirmă pe tabloul clinic apărut în primele 3 luni de viaţă pe datele de hematologie şi genetică, pe malformaţiile asociate şi marcherul specific al ABD.

### Diagnosticul diferenţial

- Se face cu eritroblastopenia tranzitorie a copilului care apare mai târziu şi nu asociază malformaţii congenitale.

### Evoluţie, prognostic

- Sub terapie, în 60-70% din cazuri se obţin remisiuni variabile ca timp.
- Evoluţii letale se produc prin infecţii severe. În timp pot apărea: leucemii, hemosideroze şi pancitopenii severe.

### Tratament

- Corticoterapia cu doze mari de metilprednisolon duce la răspuns în 75% din ABD, dar nu modifică macrocitoza şi caracterele eritropoezei fetale.
- Transfuziile de sânge pe durate mari de timp şi medicaţia chelatoare cu Desferal ameliorează stările critice de anemie severă.
- La formele refractare la corticoizi se foloseşte Interleukina 3.
- Alte medicaţii folosite: Ciclosporina A, eritropoetina, androgeni.
- Splenectomia se practică rar ca metodă de terapie.
- Transplantul medular asigură la 4/5 din ABD supravieţuiri îndelungi.

## Anemia Fanconi

A.F. este o pancitopenie, incidenţa sa este rară, 2-3 cazuri la un milion de copii, transmisă autosomal recesiv, bolnavul putându-se prezenta iniţial:

- cu anomalii tipice şi hematologic normal;
- fără anomalii fizice dar cu anomalii hematologice;
- cu anomalii fizice şi hematologice.

Între 3-14 ani vârsta sunt diagnosticaţi 75% din A.F. şi sub un an doar 4% din A.F..

Tabloul clinic

In ordinea frecvenţei apar :

- pigmentări cutanate „Café au lait" şi hipopigmentări sau vitiligo situate pe trunchi şi cervical (de tip intertrigo) ;
- talie mică la 60% din AF cu răspuns slab la tratament cu hormoni de creştere ;
- 50% din AF au anomalii de membru superior : degete hipoplazice, absente sau supranumerare
- în 30% din cazuri din AF au anomalii de membre inferioare - sindactilii, călcâi scurt, picior strâmb, picior plat, subluxaţie de şold ;
- anomalii genitale prezente la 40% din AF- micropenis, atrofii testiculare, hipospadias, la fete malformaţii vaginale, uterine ;
- anomaliile cap, gât, coloană prezente la 30% din AF : facies Fanconi
- (microcefal, ochi mici, epicantus, pavilioane ale urechilor vicios implantate, surditate si retard mental la 10% din AF ;
- anomalii renale 25% din AF : ectopii, rinichi in potcoavă, displazii
- anomalii de cord
- există un scor de probabilitate în care la peste 4 anomalii prezente se poate pune diagnosticul la 98% din cazuri

*Forme clinice*

- medie poate rămâne „status quo" câţiva ani ; diagnosticul se face la un examen de rutină sau atunci când există escaladarea spre o formă severă :
  PMN < 1200/mm3, Hb < 8,5 g/dl, retic < 60,000/mm3, Tr < 70000/mm3
- severă
  celularitate medulară sub 25%, PMN < 500/mm3),
  Tr < 20.000/mm3, reticulocite < 20.000/mm3
- foarte severă
  PMN < 200/mm3

Laborator

*Tabloul hematologic*

- Iniţial se poate întâlni doar trombocitopenia urmată de instalarea pancitopeniei, hematiile sunt macrocitare cu VEM peste 100 fl.
- hemoglobina F este mare, creşte expresia antigenului i.
- Eritropoeza medulară este ineficace, în timp aspectul medular hipocelular prezintă infiltraţie grasă cu celule reticulare, stromale, plasmocite.

*Studiul cromozomal și molecular*

- fragilitate cromozomală (rupturi, endoduplicări)
- După expunerea la diepoxibritan (DEB) aceste anomalii sporesc în AF. Diagnosticul de AF se poate afirma și după a 9-a săptămână de gestație, prin biopsie de vilozități coriale sau spontan, prin DEB.
- S-au izolat 8 tipuri de AF de gene separate (tipul A este întâlnit la 65% din AF, tipul C din AF are prognosticul cel mai rezervat).

## Diagnostic

- Se afirmă pe aspectul clinic, anemie + anomalii, hematologic, cromozomal și molecular.

## Diagnosticul diferențial

Diagnosticul diferențial se face cu:

- sindromul Schwachman Diamond în care nu sunt malformații, există malabsorbție și la CT apare infiltrație grasă, pancreatică
- cu anemia aplazică dobândită
- cu leucemia acută

## Prognostic

Este imprevizibil, supraviețuiri medii până la 25 ani.
Unele cazuri se transformă în leucemii

## Tratament

- transplantul medular sau de celule stem periferice, alogeneic
- factor de creștere hematopoetici GM - CSF 5 gama/Kg/zi, eritropoetină 100-150 U.I./Kc 3X/săptămână
- androgeni - oximetolon 2-5mg/Kc/zi (poate induce tumori hepatice)
- de necesitate transfuzii de masă eritrocitară, trombocitară, leucocitară
- terapia genetică – cu vectori retrovirali de gena AF -C integrată pe celule normale sau pe celule Fanconi.

## Anemia aplastică dobândită (AAD)

AAD se defineşte prin citopenie periferică, reducerea celularităţii medulare şi absenţa mielodisplaziei sau neoplaziei. Grupul internaţional pentru studiul anemiilor aplastice şi agranulocitozei defineşte AAD prin:

- Hemoglobina sub 10g/dl sau hematocrit sub 30%.
- Trombocite sub 50000/mmc
- Leucocite sub 3500/mmc şi granulocite sub 1500/mmc

Forma severă de AAD se defineşte prin celule hematopoietice sub 25%, granulocite sub 500/mmc, trombocite sub 20000/mmc, reticulocite sub 1%. Incidenţa este de 2-3 cazuri/1 milion de copii anual, cu o proporţie mai mare la sexul masculin.

### Etiologia

Rămâne neclarificată în 70-75% din cazuri.

- Alte cauze: infecţii virale- îndeosebi hepatita, toxine şi droguri, dezordini imunologice, timom.
- Dintre medicamentele implicate: cloramfenicolul, antiepilepticele, sărurile de aur, antimalaricele, antiinflamatoarele nesteroidiene.
- Toxice (pesticide, vopsele).
- În fiziopatologia AAD sunt descrise disfuncţii ale progenitorilor hematopoietici de diferenţiere, dar şi ale celulelor stromale pe fondul unei susceptibilităţi genetice posibile.
- Alfa - interferonul şi TNF au un rol important în mecanismul apariţiei apoptozei celulare.

### Date clinice

Manifestările clinice iniţiale sunt sângerările cutaneo-mucoase, oboseala, paloarea şi infecţiile. În cadrul citopeniei, iniţial apare trombocitopenia.

### Laborator

- reticulocite scazute, VEM scăzut
- medulograma atestă hipoplazia seriilor hematopoietice
- corectarea unei eventuale diete cauzatoare de pancitopenie se face prin măsurarea vitaminei B12 şi a folaţilor

- suspiciunea de deficit imunitar este atestată de reducerea cantitativă a imunoglobulinelor, testul direct antiglobulină, antineutrofil, antitrombocit pozitiv
- teste hepatice și serologice pentru CMV, EBV, parvovirus și hepatite virale (ABC)
- test HAM pentru diagnosticul hemoglobinuriei paroxistice nocturne
- cariotip pentru a demonstra situsurile de fragilitate cromozomală
- investigarea malabsorpției pentru excluderea Sindromului Schwachmann-Diamond.

*Evoluție si prognostic*

AAD fără terapie este fatală prin infecții sau hemoragii. Terapia suportivă, cea antiinfecțioasă cu antibiotice, transplantul medular pot mari speranța de viață a acestor bolnavi. Supraviețuirea la un an de evoluție 79%, la 5 ani 68%. Media de supraviețuire este de 8 luni în cazurile grave.

*Tratament*

Suportiv, pentru infecții, hemoragii cu: preparate de sânge, izolarea bolnavilor în camere sterile. Transplantul medular posibil cu donor familial. Terapia imunosupresivă: androgeni, metilprednisolon, ciclosporina A cu răspuns în 2/3 cazuri (66%). Recurența AAD poate îmbraca aspecte mielodisplazice. Factori de creștere GM-CSF și IL3 sunt folosiți în terapia AAD.

Tratament

*Terapia de susținere*

a. Transfuzie de eritrocite izogrup izoRh, iradiate, deleucocitate, de la donatori nefamiliali, CMV negative.
   i. Necesitațile cresc în febră, infecții, sângerări
   ii. Transfuziile repetate pot duce la hemocromatoză, trebuie folosiți chelatori de fier (desferal).
b. Transfuzii de plachete iradiate, CMV negative, cel mai bine obținute prin afereza de la un singur donator.
   i. Sensibilizările limitează eficiența transfuziilor
   ii. Febra și infecțiile scad supraviețuirea plachetelor
   iii. EACA, inhibitor al fibrinolizei scade sângerările la acești bolnavi
c. În infecțiile bacteriene severe: transfuzii granulocitare alături de antibiotice, antifungice cu spectru larg, gammaglobuline.

*Androgeni*

i. Cresc eliberarea de eritripoetină şi sensibilitatea celulelor stem la acest hormon
ii. Terapia parenterală e preferată, diminuându-se riscul de icter colestatic
iii. Apariţia răspunsului poate întârzia până la 3 luni
iv. Eficacitate globală redusă, în jur de 10%
Oximetolon 2-5 mg/kg/zi

*Corticoizi*

- Prednison: 2-4 mg/kg/zi în 2-4 doze 2-4 săptămâni
- Metilprednisolon 2 -5 mg/kg/zi 5-8 zile, de obicei în terapie combinată cu ciclosporină şi ATG/ALG.

*Globulina antitimocitară sau antilimfocitară (ATG/ALG)*

- Induce ameliorare hematologică în 40-80% din cazuri comparabilă cu câştigarea a 12 luni de supravieţuire
- ATG/ALG elimină T supresor ce induce IFN-gamma, TNF-alfa,
- Toxicitate:
  1) Febră
  2) Urticaria
  3) Boala serului: febră, rash, prurit, mialgii
  4) Cefalee, greată, adenopatii, debut de la 5 - 29 zile de la tratament, durează câteva zile

*Ciclosporina A (CyA)*

- Inhibă IL-2 si IFN-gama produse de celula T
- Blochează inducţia receptorului IL-2
- Eficacitate comparabilă cu ATG în termeni de supravieţuire globală
- Rata de răspuns la CyA e de 36% la 12 luni
- Infecţii mai scăzute ca la ATG/Prednison
- Nefrotoxicitate ireversibilă (creşterea creatininei până la insuficienţă renală şi dializă);
- Neurotoxicitatea (convulsii, confuzie, comă, parestezii, tremor);
- Tulburări electrolitice (K, Mg,Ca);
- Hiperplazie gingivală;
- Hirsutism;
- Imunodeficienţă; Pneumonie cu Pneumocystis carinii
- Hipertensiune;
- Purpură trombotică trombocitopenică;

Protocolul GITMO

1) ALG 15 mg/kg IV zilele 1-5 + terapie de susţinere (ciprofloxacina, fluconazol, transfuzii)
2) Ciclosporina (CyA) 5 mg/kg/zi x 6 luni
3) Metilprednisolon 2 mg/kg zi x 5, ulterior, înjumataţirea dozei şi scădere la fiecare 5 zile până în ziua 30
4) G-CSF 5 mcg/kg zi x 90 zile

Anemii prin insuficienţă medulară (pe linia roşie şi/sau pe alte linii)

### *Terapia genică*

Recenta clonare a genelor FANCA, FANCC şi FANCG în a adus noi oportunităţi în înţelegerea bazelor moleculare a AF. Disponibilitatea genelor anemiei Fanconi în viitor va facilita terapia genică

## Bibliografie


1. Ciofu E, Ciofu C, *Esentialul in pediatrie*, Ed Med Amalteea, Buc 2002, pag 420-433
2. Lanzkowsky Ph, ed. *Manual of pediatric hematology and oncology*. 4th ed. San Diego : San Diego Academic Press, 2005 PAG 31-199
3. Nathan and Oski's *Hematology of Infancy and Childhood* Sixth ed, Sounders, 2003, pag 169-721
4. Ohls RK, Christiansen RD, Glader B,Segel SB, Dbaun MR, Vichinsky E,Scott JP, Strauss RG, et al. Disease of the blood. (Part XX). In Beherman K, Stanton J (eds) : *Nelson Textbook of pediatrics.* 18[th] edition, Saunders Elsevier, Philadelphia 2007 : 1957-2095.
5. Tansanu I., sub redacţia, Boli hematologice si oncologice pediatrice pag 309-334 şi 336-355 in *Pediatrie vol I*, Curs Universitatea de Medicina şi Farmacie Iaşi, Chisinau 1995
6. Ţurcanu L, Şerban M. *Boala Hodgkin în Hematologia pediatrică*. Bucureşti : Editura Centrală Industrială de Medicamente şi Cosmetice, 1986 :

## Capitolul 2

# BOLILE HEMORAGICE

O. Brumariu

## 2.1. Mecanismele hemostazei (scurt rapel fiziologic)

Hemostaza normală cuprinde un complex de mecanisme care implică reacţii locale ale vaselor sanguine, intervenţia plachetelor, interacţiunea factorilor coagulării, precum şi modelarea cheagului de către factorii anticoagulanţi şi inhibitorii lor. În finalul procesului intervin factori care iniţiază şi reglează fibrinoliza. Astfel, intervenţia mecanismelor hemostazei poate fi grupată în trei etape principale :

- etapa vasculo-plachetară
- etapa coagulării
- etapa trombodinamică (retracţia cheagului şi fibrinoliza).

### I. Etapa vasculo-plachetară

Leziunea vasculară determină trei reacţii mai importante (Fig.nr.1)

- vasoconstricţia vasculară, care limitează, pe cale neuroreflexă, mărimea leziunii
- expunerea componentelor sanguine matrixului subendotelial. O consecinţă imediată este creşterea adezivităţii plachetare, favorizată de prezenţa factorului von Willebrand, a ionilor de calciu şi magneziu. După aderenţă, plachetele devin activate şi elimină conţinutul granulelor intracitoplasmatice (ADP, Tromboxan A2, epinefrină, histamină, serotonină). Aceste substanţe favorizează agregabilitatea plachetară, o primă componentă în producerea cheagului plachetar, şi amplifică vasoconstricţia. Procesul de agregare presupune şi o interacţiune a receptorului de suprafaţă specific plachetelor, cu proteinele hemostatice plasmatice. Astfel, fosfolipidele plachetare (factorul 3 plachetar) interacţionează cu complexul factorului VIII şi V (complexul protrombinic), participând la cascada coagulării.
- În momentul producerii leziunii vasculare se poate elibera şi activa factorul VII tisular, care iniţiază coagularea locală pe cale extrinsecă.

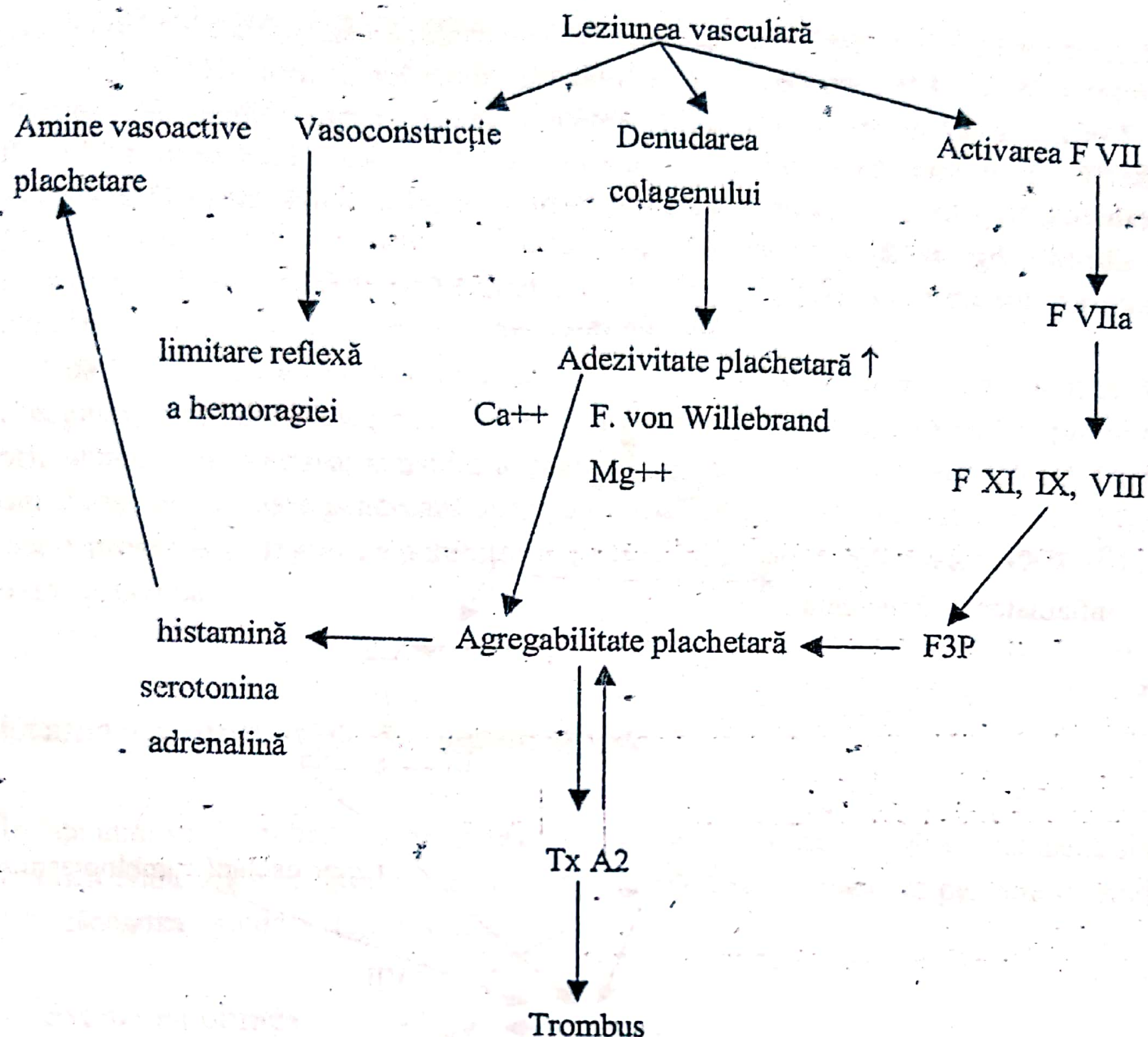



**Fig. nr. 1.** Hemostaza primară. Etapa vasculo-plachetară

## II. Coagularea

Trebuie subliniat că factorii coagulării au fost numerotaţi în ordinea descoperirii, deci numărul factorului nu reflectă ordinea intrării în secvenţialitatea procesului hemostazei.

Activarea acestui proces se face pe două căi :

- calea intrinsecă
- calea extrinsecă (mediată de factorul tisular)

Calea intrinsecă implică activarea factorului XII, care este accelerată de activarea sistemului kinină-kalicreină. Activarea factorului XII va declanşa activarea factorilor XI şi IX. La suprafaţa plachetelor, factorul 3 plachetar, complexul factorilor IX şi VIII activează factorul X. În acest loc se produce întâlnirea celor două căi ale

hemostazei (extrinsecă şi intrinsecă). Calea extrinsecă este iniţiată de complexul tisular şi factorul VII activat, care activează la rîndul lor factorul IX.

Dacă factorul X este activat, indiferent pe ce cale, va forma complexul „protrombinază", împreună cu factorul V, care facilitează transformarea protrombinei în trombină, în prezenţa ionilor de calciu. Trombina ajută la convertirea fibrinogenului în fibrină (Fig. nr. 2).

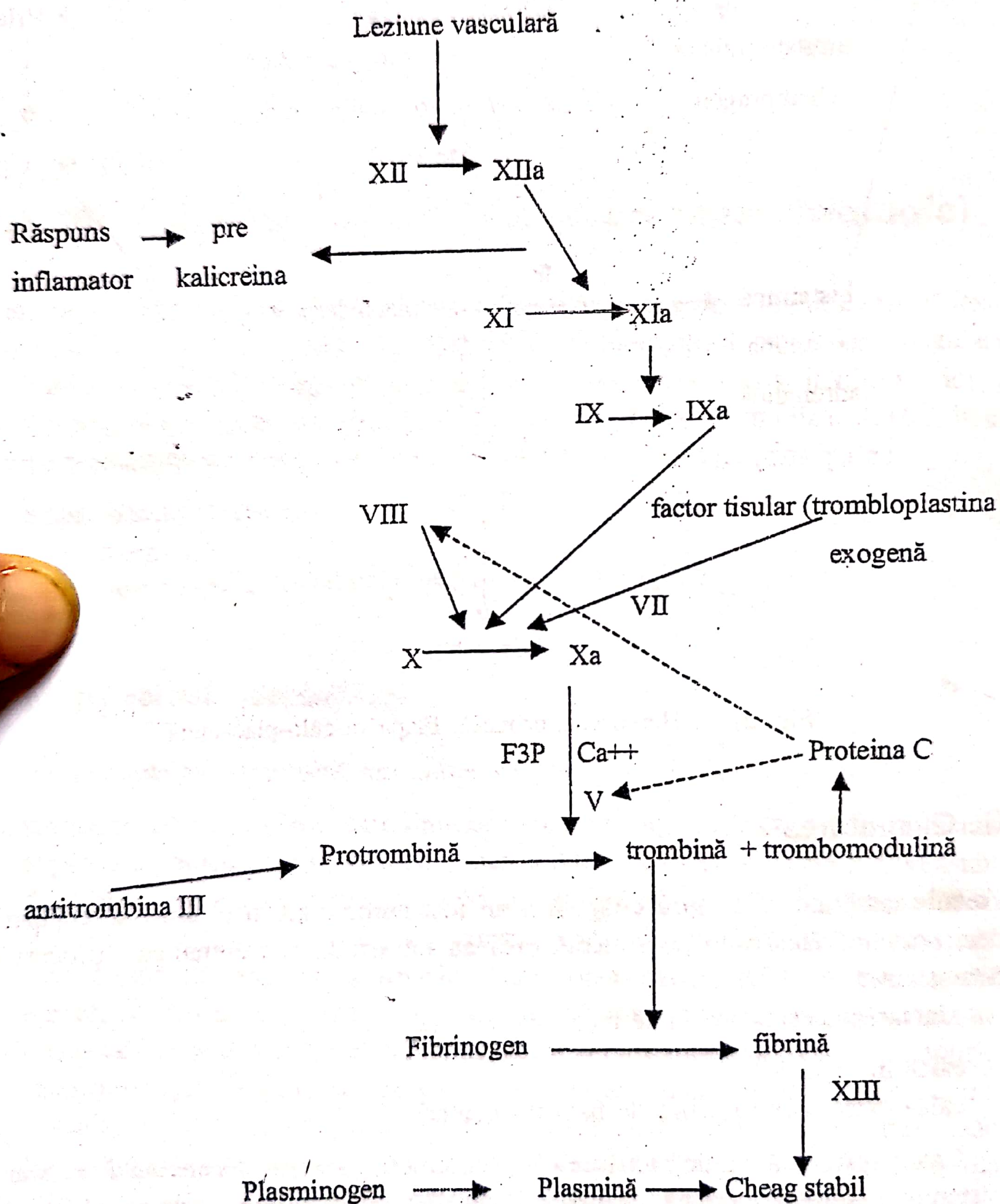



**Fig. nr. 2.** Hemostaza normală

Trebuie subliniat că trombina are efecte multiple. Pe lângă participarea la coagulare, ea stimulează şi sistemul anticoagulant prin legarea sa de trombomodulină şi apoi de celula endotelială intactă. Cuplajul trombină- trombomodulină activează proteina C, care, la rândul ei, inhibă activitatea factorului VIII şi V, limitând generarea de trombină. Prin aceste acţiuni trombina este un element care modelează procesul hemostazei. De altfel, procesul coagulării este echilibrat de proteinele cu rol anticoagulant, care limitează extinderea procesului. Aceste proteine sunt antitrombina III, proteinele C si S, inhibitorul factorului tisular.

Odată cheagul format, sistemul fibrinolitic limitează extensia lui şi produce liza cheagului, restabilind integritatea vasului. Plasminogenul se transformă în plasmină, prin acţiunea unui activator tisular al plasminogenului. Plasmina degradează fibrina din cheag, proces care generează apariţia produşilor de degradare ai fibrinei (PDF). Acest proces este reglat de inhibitorul activatorului plasminogenului (PAI – 1) şi $\alpha$-antiplasmina.

## Evaluarea unui sindrom hemoragipar

În faţa unui sindrom hemoragipar medicul este obligat să efectueze o anamneză şi un examen clinic riguros. Evaluarea corectă a elementelor clinice va permite de multe ori orientarea rapidă a diagnosticului.

### 1. Evaluarea clinică

- Existenţa unei purpure peteşiale apărute spontan sau la traumatisme minore, asociată sau nu de gingivoragii sau epistaxis, poate ridica suspiciunea unei purpure vasculare sau a unei afectări cantitative/calitative a trombocitelor.
- O purpură peteşială asociată cu echimoze (aspect de „copil bătut"), gingivoragii şi epistaxis pledează pentru o purpură trombocitară (trombocitopenie/trombopatii ? ).
- Existenţa unor hemoragii profunde intraviscerale sau intracavitare, apărute spontan sau după traumatisme minore, trebuie sa ridice suspiciunea unui defect congenital al coagulării.

### 2. Evaluarea de laborator

Prezenta semnelor clinice care evocă o afectare cantitativă sau calitativă a trombocitelor obligă medicul la efectuarea următorului algoritm de diagnostic (Fig.nr. 3).

Efectuarea numărătorii trombocitelor şi a timpului de sîngerare (TS) pot furniza două situaţii :

- TS prelungit peste 5 minute şi o scădere a numărului trombocitelor. În asemenea situaţie trombocitopenia poate fi de origine centrală (afectare medulară, prin aplazie sau invazie de celule maligne) sau periferică (vezi diagnosticul diferenţial al PTI).

Pentru departajarea celor două forme este obligatorie efectuarea puncţiei medulare.

- TS prelungit cu număr de trombocite normal (250.000-350.000/mmc). Acest tablou este sugestiv pentru o vasculopatie (teste de fragilitate capilară alterate) sau trombopatie (funcţia plachetară alterată).

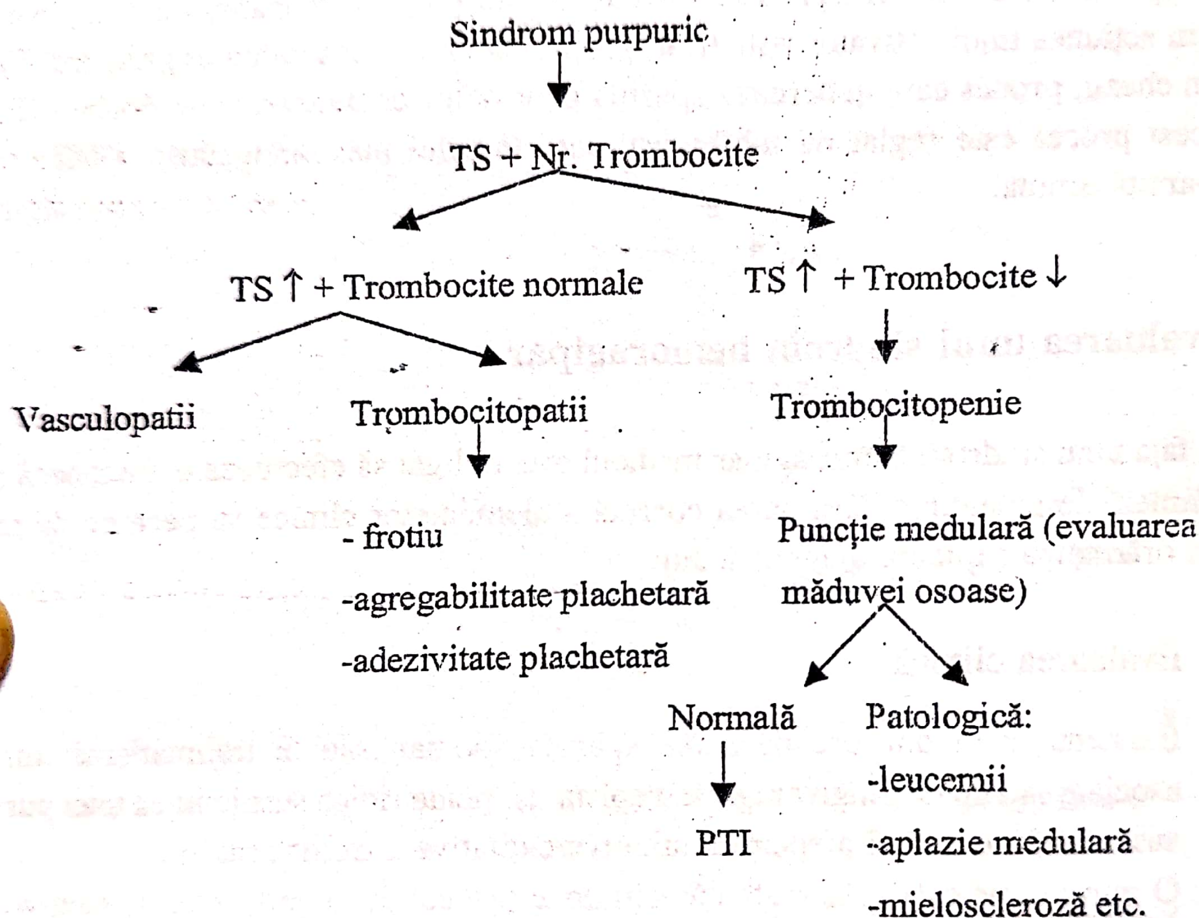



**Fig. nr. 3.** Algoritm de evaluare a unui sdr. purpuric

Testarea unui defect calitativ al trombocitului se face prin efectuarea agregabilităţii plachetare. Plachetele pacientului vor fi activate cu unul din următorii agonişti : ADP, epinefrină, colagen, ristocetină.

Existenţa unui tablou clinic care sugerează un defect al coagulării va trebui investigată în felul următor :

- Timpul de coagulare global Howell, se efectuează pe plasmă oxalată. Exclude timpul de activare a FXII (Hagemann) – valori normale 1 min 30 sec – 2min 30 sec.
- Timpul parţial de tromboplastină activat. El măsoară timpul scurs de la iniţierea coagulării la nivelul factorului XII până la formarea finală a cheagului. Acest timp

nu măsoară activitatea factorilor VII, XIII şi anticoagilanţii. Metoda utilizează cel mai frecvent ca activator Kaolinul (valori normale 30 – 33 sec.).

- Timpul de protrombină măsoară sistemul de coagulare după activarea coagulării cu tromboplastină. El nu este prelungit in deficienţele de factori VIII, IX sau XII ; valori normale 10-13 sec.
- Timpul de consum al protrombinei, investighează tromboplastino-formarea (F VIII, IX, XI, XII) ; valorile normale sunt peste 40 secunde. In deficienţa formării tromboplastinei (hemofilii) protrombina nu este activată şi se acumulează în ser. Adăugarea de tromboplastină în plasmă pacientului hemofilic va determina apariţia cheagului în câteva secunde.
- Timpul Quick investighează factorii de coagulare K dependenţi (X, V, II, fibrinogen). Este alterat în afectările hepatice cronice avansate.
- Timpul de trombină măsoară treapta finală a cascadei coagulării, în care fibrinogenul este transformat în fibrină. Valori normale 11 – 15 secunde. Valori prelungite se întâlnesc în hipo/afibrinogenemie, disfibrinogenemie sau prezenţa heparinei.
- Timpul de reptilază utilizează veninul de şarpe. Este asemănător timpului de trombină, dar nu este sensibil la heparină. Astfel, un timp de trombină prelungit cu un timp de reptilază normal indică drept cauză prezenţa heparinei.
- testarea predispoziţiei ereditare la tromboze se face prin determinarea activităţii factorilor anticoagulanţi, care este redusă (proteina S, proteina C, antitrombina III), existenţa unui factor V mutant (F V Leiden) rezistent la acţiunea proteinei C, o mutaţie a genei protrombinei care creşte activitatea procoagulantă, o deficienţa a fibrinolizei (deficienţă de plasminogen).

## 2.2. Deficienţe ereditare a factorilor coagulării

### Deficienţele de factor VIII sau IX (Hemofilia A sau B)

Deficienţa de factor VIII şi IX sunt cele mai severe tulburări ereditare ale coagulării.

#### Fiziopatologie

Factorii VIII şi IX, împreună cu factorul 3 plachetar şi ionii de calciu activează factorul X, care va declanşa activarea protrombinei şi transformarea ei în trombină, ajungându-se la formarea cheagului. Din aceste motive, lipsa factorului VIII sau IX va determina la hemofilici o întârziere a formării hemostazei şi o prelungire a timpului de coagulare, producându-se hemoragii puternice.

Din punct de vedere molecular factorul VIII este format din trei componente : F VIII antigenic, Factorul VIII participant la coagulare (F VIII C) şi factorul Von Willebrand cu rol în activitatea plachetară.

Factorul von Willebrand este controlat de o genă autosomală, motiv pentru care lipsa acestui factor poate fi întâlnită sub forma unui tablou asemănător hemofiliei, la ambele sexe.

Factorul VIII C este controlat de o gena situată pe cromozomul X. Din această cauză, boala se manifestă la băieţi, dar poate fi transmisă de femei (purtătoare).

## Manifestări clinice

Primele semne clinice pot apare la naştere, deoarece factorul VIII şi factorul IX nu traversează placenta. Din rapoartele existente, accidentele hemoragice la nou născut sunt rare, astfel, dacă nu există date anamnestice care să alerteze medicul, diagnosticarea bolii se face târziu.

Când copilul începe să se târască sau să meargă, se pot produce traumatisme uşoare, care să determine în schimb hemartroză sau hematoame intramusculare severe. Traumatisme uşoare ale cavităţii bucale pot să fie urmate de sângerări persistente timp de ore sau zile. Extractele dentare, de asemenea, pot să se soldeze cu sângerări puternice şi persistente.

Marca hemofiliei rămâne hemartroza. Cele mai afectate articulaţii sunt cele ale genunchiului, urmate de cot, umăr şi şold. Hemartroza se poate produce după traumatisme uşoare, dar şi la simplele microtraumatisme provocate de mers. Semnele caracteristice sunt creşterea în volum, durerea şi limitarea mişcării. Hemartrozele recidivante pot cauza blocarea sau limitarea mişcărilor, cu asocierea atrofiilor musculaturii de vecinătate, osteoporoză şi modificări ale suprafeţelor articulare. Consecinţele sunt grave putându-se ajunge la adevărate handicapuri motorii.

Dintre hematoamele intramusculare trebuie menţionate cele produse la nivelul muşchiului psoas iliac. Producerea lor la acest nivel este periculoasă datorită posibilităţii pierderii unei cantităţi de sînge ducând până la şoc hipovolemic. Semnele evocatoare sunt durerea abdominală violentă, cu imposibilitatea extensiei coapsei. Diagnosticul este confirmat prin echografie sau computer tomografie.

Hemoragiile cu risc crescut se pot produce la nivelul structurilor vitale (sistemul nervos central, căile aeriene superioare) sau prin exanguinare (hemoragii digestive, hemoragii interne).

Pacienţii cu hemofilie medie pot prezenta hemoragii preungite după intervenţii chirurgicale minore, extracţii denatre sau traumatisme de intensitate medie.

## Diagnostic de laborator

Testul patognomonic este timpul parţial de tromboplastina activat (PTTa) prelungit.

Timpul de consum a protrombinei este scurtat.

Testele specifice pentru determinarea factorului VIII sau IX demonstrează nivele scăzute. In lipsa acestor teste se poate recurge la utilizarea metodei de corecţie a timpului Howell cu adaos de plasmă proaspătă (F VIII), plasmă adsorbită (F IX) sau ser vechi (F XI).

Adaosul de plasmă proaspătă va corecta timpul Howell al pacienţilor cu hemofilie A sau B. Plasma adsorbită va corecta numai hemofilia A şi nu va corecta timpul de coagulare al bolnavului cu hemofilie B. Lipsa factorului XI va fi corectat de toate substanţele adăugate (schema nr.4)

| | Plasma proaspătă | Plasma adsorbită | Ser vechi |
|---|---|---|---|
| Hemofilie A (F VIII) | + | + | - |
| Hemofilie B (F IX) | + | - | - |
| Hemofilie C (F XI) | + | + | + |

**Schema nr. 4.** Corecţia timpului Howell pentru diagnosticarea tipului de hemofilie.

Dozarea radioimunologică a factorului VIII poate clasifica hemofilia A în diferite forme de gravitate :

- Forma severă prezintă o cantitate de F VIII mai mică decât 1 u/dl (1%)
- Forma moderată prezintă o cantitate de F VIII între 1 – 5 u/dl (1-5%)
- Forma uşoară prezintă o cantitate de F VIII peste 5 u/dl (5-30%) .

Nivelul hemostatic al F VIII este mai mare de 30-40 u/dl. Trebuie subliniat că nivelul F VIII poate creşte artificial la nou născut, ca un răspuns de fază acută determinat de naştere.

Unele femei purtătoare pot prezenta o scădere a valorii F VIII sau IX.

Determinarea cantitativă a acestor factori poate pune diagnosticul de „purtător". În acelaşi scop se poate utiliza şi raportul F VIII/FVW.

## Diagnostic diferenţial

**1. Sindromul hemoragic la nou născut.** In mod fiziologic se remarcă o scădere uşoară a nivelurilor factorilor II, VII, IX si X în primele 2-3 zile de viaţă. Nivelele acestor factori se vor normaliza după aproximativ 2 săptămâni. Acest fenomen este atribuit lipsei vit. K la mamă sau unei tulburări a florei intestinale responsabile de sinteza vitaminei K. Laptele de mamă este sărac în vitamina K, din care cauză copiii

prematuri şi foarte rar nou născuţii la termen, la care deficienţa se prelungeşte ; pot prezenta un sindrom hemoragipar. Astfel, în funcţie de momentul apariţiei, căutarea etiologiei acestui sindrom hemoragipar poate fi făcută prin următorul raţionament. Apariţia semnelor în primele 24 de ore se poate datora interferenţei funcţiei vitaminei K de către medicamente administrate mamei (fenobarbital, fenitoin). Apariţia mai tardivă se poate datora malabsorbţiei vitaminei K (hepatita neonatală, atrezia biliară), antibioterapie orală prelungită.

Sindromul hemoragipar se poate caracteriza prin sângerări gastrointestinale, nazale şi chiar uneori intracraniene. Laboratorul pune în evidenţa timpii de protrombină şi cel parţial de tromboplastină prelungiţi. Factorii vitamina K dependenţi (II, VII, X) sunt semnificativ scăzuţi.

Prevenirea bolii poate fi făcută cu administrarea de 1 mg de Vit. K la nou născut.

Tratamentul constă în administrarea intravenoasă a vitaminei K 1 în doze de 1-5 mg. Hemoragiile se ameliorează, dar la prematuri sau la sugarii care prezintă hepatită neonatală de multe ori trebuie administrată plasmă proaspătă, sau chiar sânge integral.

**2. Bolile hepatice** se pot asocia cu sindrom hemoragipar în fazele avansate ale bolii, deoarece, exceptând factorul VIII, toţi ceilalţi factori ai coagulării se sintetizează în ficat. Tratamentul constă în administrarea de plasmă proaspătă (10-15 ml/kg) sau crioprecipitat. Vit.K se poate administra intravenos în doze de 1 mg/24 ore (sugari), 2-3 mg/24 ore la copil.

**3. Deficienţa de factor V (parahemofilia)** se transmite genetic autosomal recesiv. Este cunoscută ca o boală manifestată prin sindrom hemoragipar de intensitate medie, caracterizat prin sângerări cutaneo-mucoase şi hematoame. Hemartrozele pot apare, dar foarte rar. La adolescente pot apărea menoragii. Testele de laborator evidenţiază prelungirea timpului parţial de tromboplastină şi a timpului de trombină. Dozarea factorului V arată reducerea nivelurilor sale sanguine. Tratamentul constă în administrarea de plasmă proaspătă .

**4. Boala von Willebrand** este o afecţiune ereditară transmisă autosomal. Poate afecta ambele sexe. Factorul von Willebrand (VWF) este o glicoproteină multimerică sintetizată la nivelul megakariocitelor şi a celulelor endoteliale vasculare. Multimerii cu greutate moleculară mare a VWF sunt responsabili de interacţiunea VWF cu matrixul subendotelial şi plachetele, favorizând adezivitatea plachetară. Totodată, fiind purtător al factorului VIII, intervine şi în cascada coagulării.

Manifestările clinice se aseamănă cu cele întîlnite în hemofilie, dar aceste manifestări se pot întâlni şi la femei. Prezenţa sindromului cutaneo-mucos poate sugera existenţa bolii (angiohemofilie).

Examenul de laborator va arăta o prelungire a PTT şi o scădere a activităţii F VIII. Agregabilitatea plachetelor la ristocetină şi colagen este afectată. Timpul de sângerare este prelungit.

Tratamentul constă în administrarea de desmopresină (DDAVP), care permite eliberarea VWF din celulele endoteliale. Administrarea de concentrate care conţin VWF derivat din plasmă sau chiar de factor VIII pot fi de folos.

Extracţiile dentare pot fi îngrijite prin administrare de desmopresină şi de antifibrinolitice (acidul ε aminocaproic).

5. **Coagularea intravasculară diseminată (coagulopatia de consum)** este un grup heterogen de afecţiuni care au ca element comun consumul factorilor coagulării şi a plachetelor. Consecinţele clinice sunt grave, determinate de producerea trombozelor în vasele mici cu ischemierea şi necroza ţesuturilor tributare, precum şi un sindrom hemoragipar generalizat, însoţit de anemie hemolitică.

Coagularea intravasculară diseminată (CID) poate fi generată de mai multe procese: şoc septic, necrozele tisulare, leziunile endoteliale. De asemenea, fenomenul poate fi asociat hemangioamelor gigante şi malignităţilor (LAM3). Semnele clinice caracteristice sindromului CID sunt apariţia peteşiilor şi a echimozelor concomitent cu prezenţa unui sindrom de sângerare prelungită la nivelul locurilor de injectare sau a inciziilor chirurgicale. La nivelul pielii şi mucoaselor se mai pot remarca zone de necroză. Pot apare infarctizări la nivelul organelor (rinichi!). Sindromul anemic accentuat are aspectul unei anemii hemolitice microangiopatice.

Laboratorul indică un consum al factorilor coagulării (II, V, VIII şi fibrinogen) şi a plachetelor. Timpii de protrombină, Quick şi PTT sunt prelungiţi. Numărul de plachete este scăzut drastic. Pe frotiul de sînge apar elemente specifice acestui sindrom, hematii fragmentate (schizocite). De asemenea, datorită procesului de fibrinoliză secundară, pot apare la nivelul sângelui sau în urină, în caz de afectare renală, produşii de degradare ai fibrinei (PDF).

Tratamenul trebuie să vizeze următoarele obiective:

- tratarea cauzei declanşatoare a sindromului CID
- refacerea homeostaziei prin combaterea şocului, acidozei şi a hipoxiei care acompaniază SCID. În cazul hemoragiilor severe se pot utiliza sânge, plasmă proaspătă, sau crioprecipitat.

Heparina poate fi utilizată în SCID din cadrul leucemiei promielocitare sau purpura fulminans, dar este ineficace în şocul septic, în transfuzări de sînge incompatibile, muşcături de şarpe.

În SCID asociat sepsisului şi purpura fulminans administrarea de proteină C activată are efect benefic.

6. **Sindromul antifosfolipidic** se poate caracteriza prin prezenţa anticorpilor care acţionează direct sau încrucişat cu unii factori ai coagulării. Ei sunt cunoscuţi sub numele de factori anticoagulanţi circulanţi câştigaţi. Descrişi cel mai frecvent în

LES, limfoame și alergia la penicilină, ei reprezintă o componentă a sindromului antifosfolipidic. Acești inhibitori apăruți spontan au fost raportați și după unele infecții virale.

Manifestările clinice se caracterizează prin sindrom hemoragipar. Tulburările în hemostază pot fi induse atât de trombocitopenie cât și datorită sindromului antifosfolipidic propriu-zis.

Testele de laborator indică o prelungire a PT și PTT deoarece anticorpii afectează factorii VIII, IX și mai rar protrombina. Acești timpi nu se corectează prin adaos de plasmă proaspătă, cum se întâmplă în hemofilie.

Tratamentul este eficace când se administrează factor VIII recombinant, factor VII recombinant sau concentrat de complex protrombinic.

Anticoagulante lupice pot dispare după tratamentrul crizei lupice. Anticogulante apărute după infecții virale pot dura câteva săptămâni sau luni.

Uneori, în mod curios, anticoagulanții lupici se pot asocia cu o predispoziție la tromboze, demonstrând caracterul lor heterogen, care produce efecte multiple și diferite.

Complicațiile trombotice vor fi tratate ca orice eveniment similar.

**Complicațiile** pe tratament lung sunt redutabile.

- Hemartroza repetată poate genera o veritabilă artropatie caracterizată prin limitarea mișcărilor și atrofia nusculaturii de vecintătate. Copilul poate adopta poziția de „picior de broască”. Aspectul clinic al articulației nu poate fi deosebit fără dificultate de cel din formele monoarticulare ale ACJ. Procesul inflamator declanșat prin depunerea fierului sau eliberarea de enzime proteolitice din leucocite în spațiul articular face ca distincția între cele două afecțiuni să se facă uneori numai cu ajutorul probelor de laborator. Evacuarea sîngelui din hemartroză se poate face numai după corecția nivelului factorului VIII. Imobilizarea trebuie facută după o extensie blândă.
- Incidența bolilor transmise prin transfuzie (hepatita B, HIV) este redusă în prezent prin utilizarea F VIII recombinat. Totuși, periodic copiii hemofilici trebuie verificați pentru diagnosticarea precoce a acestor afecțiuni.
- Apariția inhibitorilor împotriva factorior VIII sau IX poate genera o prelungire a sîngerărilor și o lipsă de răspuns la terapia de substituție. În asemenea situație, pentru stăpânirea hemoragiilor se poate administra factor VII recombinant, dar măsura nu este lipsită de riscurile producerii trombozelor.

## Diagnostic pozitiv

În fața unui sindrom hemoragipar medicul este obligat a se focaliza pe diagnosticul hemofiliei A sau B. Prelungirea timpului de coagulare Howell și a PTT susține

diagnosticul prezumptiv de tulburare de hemostază. Un timp de protrombină sau a timpului Quick poate sugera că defectul este în zona tromboplastinoformării. Această idee este confirmată prin scurtarea drastică a timpului de protrombină sau dozarea radioimunologică a factorilor coagulării (F VIII sau F IX). Corectarea timpului Howell cu plasmă proaspătă sau plasmă adsorbită pe sulfat de bariu poate face distincţia între cele două tipuri de hemofilii, chiar în laboratoare mai puţin dotate.

Dozarea radioimunologică a factorului VIII poate încadra hemofilia A în cele trei forme de gravitate.

Atenţie! Utilizarea curentă a timpului de coagulare pe lamă poate să nu diagnosticheze formele uşoare din hemofilie, datorită participării tromboplastinei tisulare. Din aceste motive metoda nu se mai utilizează.

## Tratament

A. Tratamentul profilactic constă în prevenirea traumatismelor şi interzicerea administrării antiagregantelor plachetare (aspirină şi alte antiinflamatoare nesteroidiene). Deşi se utilizează tot mai frecvent produşi recombinanţi, pacienţii trebuie vaccinaţi antihepatită B şi periodic trebuie controlaţi pentru depistarea unei afectări hepatice. În cazul unor afecţiuni care necesită manevre ortopedice, se evită imobilizările prelungite.

Calcularea dozei de F VIII recombinant se face după următoarea formulă:

(U % FVIII plasmatic dorit) x G (kg) x 0,5 = U F VIII administrat.

Odată cu producerea primei hemartroze sau a altui accident hemoragic, copilului i se va insera un cateter central pe care se va administra factor VIII recombinant în cantitate de a menţine un nivel plasmatic adecvat unei hemostaze corecte (1 – 2 u %) la un interval de 2-3 zile.

B Terapia substitutivă este necesară când se produc totuşi accidente hemoragipare. În aceste condiţii F VIII trebuie crescut la nivele sigur hemostatice (30-40 u %) sau, în cazuri grave, chiar 100 u %.

- Hemartrozele vor necesita 20 – 40 u /kg FVIII
- Hematoamele, extracţiile dentare, hematoamele de la nivelul cavităţii bucale 20 u /kg de FVIII
- Epistaxisul necesită compresie timp de 20 minute, terapie antifibrinolitică şi 20 u /kg de F VIII
- Chirurgia majoră sau accidentele vasculare centrale necesită 50 – 75 u /kg FVIII administrat la început, după care necesită menţinerea nivelului de FVIII plasmatic la un nivel peste 100 u% prin administrare orară de 2-4 u /kg/oră FVIII timp de 5-7 zile.
- Hematuria necesită repaus la pat, 20 u /kg F VIII şi, eventual, prednison 2 mg/ kg

- În formele cu nivele medii ale F VIII acesta poate fi eliberat prin administrarea de desmopresină. Administrarea desmopresinei este ineficientă în formele severe de hemofilie A cât şi în deficienţele de factor IX (hemofilia B).

### Prognostic

Deşi complicaţiile sunt redutabile, utilizarea F VIII preventiv a ameliorat prognosticul şi speranţa de viaţă.

## 2.3. Purpurele trombocitare

Trombocitele sunt elemente figurate ale sângelui, anucleate, produse la nivelul citoplasmei megakariocitului matur. Ele joacă un rol important în producerea cheagului. Receptorii de suprafaţă pentru FvW şi fibrina favorizează adezivitatea şi agregabilitatea trombocitelor. Astfel, în momentul lezării endoteliului vascular, colagenul subendotelial declanşează adezivitatea şi activarea plachetară. Aceste plachete activate vor elibera substanţe ca Tromboxan A2, ADP, ATP, serotonina şi fibrinogenul, formând un cheag fragil la nivelul leziunii. Efectele vaso-constrictoare ale tromboxanului A2 şi ale serotoninei vor accelera închiderea leziunii. Totodată eliberarea factorului VII tisular, împreună cu factorul 3 plachetar, va activa cascada coagulării, care definitivează închiderea leziunii.

Numărul normal de trombocite este de 150.000-450.000/$mm^3$. Scăderea trombocitelor sub 150.000/$mm^3$ se produce într-o serie de afecţiuni cauzate de următoarele evenimente :

- scăderea producţiei trombocitelor de cauze congenitale sau câştigate
- distrugerea crescută în periferie a trombocitelor normal formate, prin procese imune sau non-imune
- sechestrarea plachetelor în splină sau în alte organe.

### A. Purpura trombocitopenică idiopatică

Este o afecţiune frecvent întâlnită la copii, caracterizată prin sindrom hemoragipar cutaneo-mucos, produs prin scăderea trombocitelor.

### Etiologie

Cele mai multe cazuri pot avea un aspect acut. Aproximativ la 60% din cazuri se regăseşte o afecţiune virală pe care copilul a prezentat-o cu 3-4 săptămâni înainte. Au

fost incriminate propriu-zis toate infecţiile virale comune, dar şi virusul Epstein-Barr şi HIV. După expunerea la o viroză, o mică parte din copii pot dezvolta auto-anticorpi direcţionaţi şi legaţi de suprafaţa trombocitelor. Aceste trombocite sunt recunoscute prin receptorul Fc al macrofagelor splenice, sunt captate şi distruse.

### Tablou clinic

Vârsta cea mai frecvent afectată este între 1-4 ani. Copilul prezintă brusc un sindrom hemoragipar cutaneo-mucos caracterizat prin elemente peteşiale generalizate, echimoze, epistaxis. La nivelul cavităţii bucale se pot observa gingivoragii accentuate de spălatul pe dinţi şi peteşii la nivelul mucoasei jugale. În cele mai multe cazuri, istoricul semnalează o viroză care a precedat apariţia sindromului hemoragipar cu 3-4 săptămâni.

Examinarea fizică pe aparate este normală. Splenomegalia este rară. Majoritatea copiilor afectaţi (80-90%) prezintă o evoluţie autolimitată. Perioada de revenire este de aproximativ 6 luni. O mică parte din pacienţi pot prezenta, în prima fază de boală, hemoragii grave: epistaxis sever, sângerări ale tractului gastrointestinal, hematurie şi menoragii. Foarte rar se pot produce hemoragii cerebrale cu consecinţe devastatoare sau chiar moarte. Incidenţa acestui accident este cifrată la 0,1 – 0,2%. Riscul hemoragiei intracerebrale creşte când numărul plachetelor scade sub 10.000/mm³ şi când se produc traumatisme craniene sau se asociază tratament cu aspirină. Unii autori consideră că riscul se micşorează considerabil dacă prin mijloace terapeutice se ridică numărul trombocitelor peste 20.000/mm³. Aceşti pacienţi răspund greu la tratament. Cu toate acestea unii autori consideră că rezolvarea sângerărilor nu corelează cu numărul plachetelor circulante.

### Date de laborator

Scăderea numărului trombocitelor sub 20.000/mm³ se întâlneşte în mod curent în formele grave ale bolii. Numărul hematiilor şi al leucocitelor este normal. Hemoglobina poate fi scăzută datorită sindromului hemoragipar prezent. Timpul de sângerare este prelungit peste 5 minute. Testele care investighează hemostaza sunt normale. Aspiratul din măduva osoasă nu este considerat de unii autori obligatoriu, dacă tabloul clinic şi de laborator este tipic. Totuşi, posibilitatea de a începe un tratament cortizonic în cazul unor leucemii acute „mascate” face totuşi ca indicaţia puncţiei medulare să fie făcută înainte de începerea tratamentului. Frotiul obţinut indică megakariocite imature, cu puţine trombocite, semn al turn-over-ului periferic crescut.

## Diagnosticul diferenţial

PTI trebuie diferenţiată de alte trombocitopenii periferice (distrugeri în periferie) precum şi de trombocitopenii centrale (tulburări de producţie).

a) Trombocitopenii periferice

- Trombocitopeniile induse de medicamente apar (fenitoin, acid valproic, heparina). Diagnosticul este pus prin dozarea anticorpilor dependenţi de medicament şi prin urmărirea clinică. Purpura dispare la excluderea medicamentului din terapie.
- Distrugeri plachetare non-imune (sindromul hemolitic şi uremic). Forma clasică a acestui sindrom debutează după un episod de enterocolită acută declanşată de E.Coli O157H7. El este cauzat de o toxină specifică (verotoxina) produsă de această tulpină şi care se leagă de celulele endoteliale, de preferinţă cele renale.

Tabloul clinic se caracterizează prin semne de insuficienţă renală acută, semne de hemoliză şi trombocitopenie. Laboratorul va indica o anemie hemolitică, în prezenţa unei insuficienţe renale şi a sindromului de coagulare intravasculară. Pe frotiul sanguin se pot observa hematii fragmentate (schizocite). Tratamentul vizează echilibrarea hemodinamică şi aplicarea metodelor de substituţie a funcţiei renale (hemofiltrare, hemodializă). Plasmafereza este rezervată pentru bolnavi cu trombocitopenie severă şi complicaţii neurologice.

- Sindromul Kasabach Merritt se caracterizează prin hemangiom gigant asociat cu trombocitopenie produsă de un SCID.
- Sechestrarea splenică produsă în splenomegaliile de cauză infecţioasă, infiltrativă, neoplazică, obstructivă sau hemolitică.
- Lupusul eritematos sistemic caracterizat, pe lângă alte semne tipice, şi de apariţia unor modificări hematologice (pancitopenie imună).
- Sindromul Evans caracterizat prin anemie hemolitică cu test Coombs pozitiv şi trombocitopenie datorată prezenţei anticorpilor antitrombocitari.

b) Trombocitopenii centrale prin deficienţa de producţie

- Sindroame trombocitopenice congenitale
  - Trombocitopenia amegacariocitară congenitală se caracterizează clinic prin trombocitopenie profundă, în absenţa megacariocitelor în măduva osoasă. Tratamentul constă în transplant de măduvă osoasă.
  - Sindromul trombocitopenie – absenţa radius (TAR) se caracterizează prin trombocitopenie centrală asociată cu aplazie radială sau a policelui.
  - Sindromul Wiskott-Aldrich întruneşte trei criterii : trombocitopenie centrală, eczemă şi imunodeficienţă. Aceste semne nu sunt prezente la naştere, ci se instalează în perioada primului an de viaţă. Este o afectare X-linkată.

- Anemia Fanconi se caracterizează prin pancitopenie centrală asociată cu modificări scheletice şi anomalii cromozomiale.
- Boala von Willebrand se caracterizează prin trombocitopenie cu istoric familial de trombocitopenie. Diagnosticul se bazează pe dozarea nivelelor scăzute de FvW, trombocitopenie, modificări ale agregabilităţii plachetare indusă de ristocetină.
- Leucemia acută. Trombocitopenia apare într-un context clinic caracteristic (limfadenopatie, hepatosplenomegalie şi anemie).

Forme clinice

Purpura trombocitopenie a noului născut este o afecţiune care este expresia fie a unei boli sistemice fie rezultatul transferului de anticopi materni direcţionaţi împotriva plachetelor fetale.

- Etiologie :
  - infecţii fetale sau neonatale virale (rubeola, CMV) protozoare, toxoplasmoză congenitală, sifilis sau cu bacili gram negativi.
  - tulburări ale răspunsului imun (purpura trombocitopenică neonatală autoimună).
- Diagnosticul se bazează pe identificarea virusurilor sau a celorlalţi agenţi patogeni, precum şi pe evidenţierea autoanticorpilor materni direcţionaţi împotriva plachetelor tatălui.
- Tratamentul constă în injectarea de Ig G la mamă în perioada prenatală începând din semestrul al doilea.

Naşterea este indicată a se face prin cezariană. Dacă după naştere trombocitopenia persistă şi este manifestă se poate administra o transfuzie plachetară identică din punct de vedere fenotipic.

Copilul născut din mamă cu PTI prezintă un risc mai scăzut de sindrom hemoragipar decât trombocitopenia autoimună. Totuşi, o formă severă de boală la nou născut se poate intui dacă mama înainte de naştere prezintă un număr scăzut de trombocite.

Tratamentul include administrarea de Ig G i.v. corticosteroizi la mamă înainte de naştere.

Tratament

Scopul tratamentului este de a ridica rapid numărul trombocitelor pentru a reduce riscul vital al afecţiunii. Nu există dovezi că tratamentul afectează evoluţia ulterioară a bolii.

1. Tratamentul substitutiv constă în transfuzarea de plachete. Deoarece anticorpii se leagă de trombocitele transfuzate ca şi de cele autologe, transfuzia de masă plachetară se indică numai în situaţiile de risc vital.

2. Tratamentul medicamentos
   - Imunoglobulina G se administrează intravenos în doză de 0,8 - 1 g/kg/zi, 1-2 zile. Induce creşterea trombocitelor în 95% din cazuri. Tratamentul este foarte costisitor.
   - Imunoglobulina anti D se administrează i.v. Când este administrată subiecţilor Rh + poate induce o anemie hemolitică. Mecanismul constă în blocarea receptorilor Fc ai macrofagelor, împiedicând distrugerea plachetelor şi favorizând creşterea lor numerică.

3. Splenectomia

   Indicaţiile splenectomiei sunt puţine :
   - Dacă un copil cu vârsta mai mare de 4 ani prezintă purpura trombocitopenică severă care nu poate fi controlată prin terapia medicamentoasă
   - Dacă apar complicaţii cu risc vital (hemoragii intracraniene)

   Complicaţiile splenectomiei pot fi serioase datorită sindromului hemoragipar greu de controlat. Postsplenectomie, infecţiile cu germeni gram negativi încapsulaţi (pneumococ, haemophilus influenzae) pot fi redutabile. Datorită acestor complicaţii copiii supuşi splenectomiei trebuie vaccinaţi, iar în timpul intervenţiei şi postoperator profilactizaţi cu penicilină.

4. Plasmafereza poate fi utilizată în formele severe cu risc hemoragic crescut non responsive la tratament.

## Evoluţie

Formele acute (80-90 % din cazuri) au o evoluţie auto-limitată până la 6 luni, independent de tratamentul iniţial. Majoritatea pacienţilor îşi normalizează numărul de plachete în câteva luni de la debut. Riscul de deces prin hemoragii cerebrale este mic (0,1-0,5%). Un marker de gravitate îl constituie o scădere a trombocitelor sub 10.000/mmc. De aceea, creşterea numărului peste 20.000/mmc micşorează riscul hemoragiilor cerebrale. Din această cauză la ora actuală grupuri de cercetători consideră că scăderea plachetelor la o cifră mai mare de 20.000/mmc, poate plasa bolnavul într-o zonă de siguranţă şi nu administrează tratament, ci urmăresc pacientul atent (waiting wachful).

Forma de PTI cronică este definită de menţinerea trombocitopeniei peste 6 luni. Aceste cazuri trebuie investigate atent dacă nu sunt generate de colagenoze (LES), infecţii (HIV) sau de cauze non imune (boala von Willebrand).

În cazul PTI cronică, splenectomia poate induce remisiunea în 60-80% cazuri, dar trebuie luată în discuţie posibilitatea ulterioară de infecţii cu germeni gram negativi încapsulaţi.

Există păreri că post splenectomie imunosupresivele au un efect bun (Ciclofosfamida, Azatioprina şi Micofenolatul de mofetil).

Rezultate bune sunt raportate după utilizarea anticorpilor monoclonali anti CD 20 (Rituximab). Utilizarea lor este scumpă şi necesită încă urmărirea efectelor secundare.

## B. Tulburări ale funcţiilor plachetare (trombocitopatii)

a) Sindromul Bernard Soulier se caracterizează prin trombocitopenie cu plachete gigante care prezintă o agregabilitate indusă de ristocetină scăzută. Este o afecţiune transmisă autosomal recesiv.
b) Trombastenia Glanzmann se caracterizează printr-un timp de sângerare prelungit, cu un număr de plachete normal. Dimensiunile şi morfologia plachetelor sunt normale. Agregabilitatea este anormală cu excepţia celei induse de ristocetină. Boala se transmite autosomal recesiv.
c) Deficienţele ereditare în granulele stocate în plachete. Granulele conţin ADP, ATP, calciu, serotonină. Diagnosticul se pune prin microscopie electronică. Tratamentul se face prin administrare, în caz de hemoragii severe, de desmopressin, transfuzii plachetare.

## 2.4. Purpure vasculare

1. Purpura Henoch-Schonlein se caracterizează prin prezenţa a patru sindroame cardinale:
   - rash-ul purpuric: elementele peteşiale apar ca pete eritematoase care pot conflua, formând placarde (purpura anafilactică). Dispoziţia elementelor este în special pe membrele inferioare şi fese, simetrice, mai accentuate periarticular.
   - sindromul articular: sunt afectate mai multe articulaţii mari, de unde şi confuzia cu reumatismul articular acut (purpura reumatoidă). Artrita dispare în 1-2 săptămâni, fără sechele.
   - sindromul digestiv: durerile abdominale pot varia de la simple epigastralgii la dureri atroce, amintind şi putând face confuzia cu un abdomen acut chirurgical. Vărsăturile pot fi prezente, iar scaunele pot fi sanguinolente.
   - sindromul renal se caracterizează prin hematurie. Prezenţa glomerulonefritei poate fixa prognosticul sever al bolii. Examenul bioptic al pielii, sau intestinului este de angeită leucocitoclastică, cu depuneri de Ig A. Testele de coagulare sunt normale.
2. Sindromul Ehlers Danlos se caracterizează prin pielea elastică şi articulaţii laxe care se pot luxa foarte uşor. Timpul de sângerare poate fi prelungit, dar restul testelor hemostazei sunt normale. Uneori se poate asocia cu o tulburare a agregabilităţii plachetare la colagen.

## Bibliografie

1. Ahmed S, Siddiqui AK, Shahid RK: Prognostic variables in newly diagnosed childhood immune thrombocytopenia. *Am J Hematol.* 2004; 77(4): 358-62.
2. Di Paola JA, Buchanon GR: Immune thrombocytopenic purpura. *Pediatr Clin N Am* 2002; 911-928.
3. Montgomery RR, Scott JP: Hemorragic and thrombotic disease. In *Nelson Textbook of Pediatrics*. Ed.17, Behrman RE, Kliegman RM, Jensen BH, Sounders B, 2004
4. Nugent DJ: Childhood immune thrombocytopenic purpura. Blood Rev. Mar 2002; 16(1): 27-9
5. Rick ME, Walsh CE, Key NS: Congenital bleeding disorders. *Hematology* (Am Soc Hematol Educ Program). 2003; 559-74.
6. Shad AT, Gonzalez CE, Sandler SG: Treatment of immune thrombocytopenic purpura in children: current concepts. *Paediatr Drugs*. 2005; 7(5): 325-36.
7. Wang J, Wiley JM, Luddy R and col.: Chronic immune thrombocytopenic purpura in children: assessement of Rituximab treatement. *J Pediatr* 2005; 217-221.



Capitolul 3

# BOLILE MALIGNE

Ingrith Miron

## 3.1. Neoplaziile perioadei neo-natale

- Cancerul perioadei neonatale este încă puţin cunoscut in practica asistenţei acestei grupe de vârstă.
- Unele neoplazii descoperite de la naştere şi pînă la vârsta de o lună au o malignitate mai redusă histologic.
- În geneză sunt implicate unele oncogene ale căror expresie şi modulare se produce în celulele embrionale şi fetale.
- Nou născuţii sunt predispuşi la reacţii adverse la chimioterapice, mai ales dacă au şi tare malformative congenitale.
- Aceste particularizări impun măsuri speciale de terapie a neoplaziilor neonatale.

### Epidemiologie

- Studii din Statele Unite arată o incidenţă anuală de 2,7 cazuri la 1 milion de nou născuţi. Exista studii similare şi în Europa de Vest în care incidenţa anuală e de 22,3 la 1 milion de nou nascuti.
- Mortalitatea prin malignităţi e de 6-8 la un milion de nou născuţi.

**Repartitia formelor histologice**

| TUMORĂ | TOTAL | MALIGNE |
|---|---|---|
| Teratoame | 46 | 3 |
| Tumori de ţesuturi moi | 25 | 10 |
| Neuroblastom | 16 | 16 |
| Leucemii | 14 | 14 |
| Tumori renale | 7 | 6 |
| Tumori SNC | 5 | 4 |
| Tumori hepatice | 4 | 2 |
| Retinoblastoame | 3 | 3 |
| Carcinoame | 2 | 2 |
| Total | 122 | 60 |

**Frecvenţa comparativ cu aceleaşi entităţi la sugar şi copil**

| TIPUL | NOU NĂSCUT | SUGAR | COPIL <16 ANI |
|---|---|---|---|
| Leucemii% | 13 | 14 | 34 |
| Tumori SNC% | 3 | 13 | 18 |
| Limfoame% | 0,3 | 1 | 14 |
| Neuroblastom% | 14 | 27 | 8 |
| Tumori renale% | 13 | 11 | 6 |
| Sarcoame% | 11 | 3 | 8 |
| Tumori hepatice% | 0,3 | 3 | 1,3 |
| Teratatoame maligne% | 0,1 | 6 | 0,4 |
| Retinoblastom% | 0,3 | 1,5 | 4 |
| Altele% | 1,7 | 5 | 6,4 |

## Tabloul clinic

50% din neoplazii şi un procent mare de tumori beningne sunt diagnosticate în primele 7 zile de viaţă, dar prin mijloace imagistice (ecografii) se pot diagnostica şi antenatal.

**Aspectele localizărilor**

| LOCALIZARE | BENINGNE | MALIGNE |
|---|---|---|
| Subcutan sau de părţi moi | Hemangiom<br>Teratom<br>Fibrom<br>Infecţii virale congenitale<br>Chist bronşic sau de canal tireoglos | Sarcom<br>Teratom<br>Neuroblastom<br>Leucemii |
| Abdomen şi/sau pelvis palpatoriu | Teratom<br>Rinichi polichistic<br>Căi minore obstruate<br>Hamartroame hepatice<br>Duplicaţie gastro-intestinală<br>Hepatosplenomegali | Neuroblastom<br>Tumora Wilms<br>Teratom<br>Leucemii şi limfoame |
| Intracraniene | Hemoragii<br>Hidrocefalie<br>Teratom<br>Malformaţii vasculare | Tumori SNC, perimetru cranian mărit, fontanela anterioară bombată, iritabilitate |

*Hemangioamele reprezintă 2% din tumorile neonatale.*

În diagnosticul neoformaţiilor neonatale se folosesc :

- investigaţii de laborator : hematologie, histologie, histoenzimologie, imunologice, biologice şi de genetică moleculară.
- investigaţii imagistice : radiografii, ecografii, CT, RMN, scintigrafii

### Prognostic

Supravieţuirea îndelungată este semnalată la 50% din cazuri, excepţie fac tumorile maligne al SNC şi leucemiile.

## Localizări tumorale neonatale

### Tumori germinale

- Teratomul este cea mai frecventă tumoră neonatală cu o rată F:B 1,5/1, de diverse tipuri histologice (orto, mezo sau endodermice) cu celule fie de tip adult imatur sau malign (germinom sau coriocarcinom); 20% cu celule imature.
- Tratamentul este chirurgical şi chimioterapic.
- Teratoamele cu celule germinale extragonadale au prognostic bun.

### Neuroblastomul

- Reprezintă 30-50% din neoplaziile neonatale, formele congenitale pot avea frecvent regresie spontană.
- Metastazele hepatice (Sdr Pepper) sunt adesea semnalate chiar de la debut, alături de metastaze osoase, de ţesut subcutanat, în special retroorbitar, medulare şi ganglionare.
- Frecvenţa stadiilor la diagnostic: stadiile I-II 44%, stadiul III 24%, stadiul IV 7-16%, stadiul IV S 12 % (metastaze multiple excluzând osul).
- Supravieţuirea peste 2-3 ani este de 80% la nou născut faţă de 50% la sugari, prin posibilitatea mai crescută de automaturare a tumorilor şi prin frecvenţa stadiului IVS.
- Terapie: chirurgicală, chimioterapie pre şi post exereză.
- Unele ţări efectuează screening de depistare la naştere prin dozarea catecolaminelor urinare (Japonia)

### Tumori renale

- Depistarea unor forme se poate face ecografic antenatal în T. Wilms şi nefromul mezoblastic
- Caracteristic pentru diagnosticul clinic este masa tumorală abdominală, cu deformarea asimetrică a abdomenului şi contact lombar prin nefromegalie. Palparea formaţiunii se face blând, din raţiuni de hiperfragilitate tumorală.
- Metode imagistice de depistare şi stadializare: urocistografie, ecografie, CT şi RMN, scintigrafii.

- Tratament: chimioterapie pre şi post-rezecţie.
- Rezultatele terapeutice sunt în funcţie de momentul diagnosticului, a ratei de raspuns la chimioterapie, a terapiei chirurgicale fără ruperea tumorii la intervenţie precum şi a aspectului histologic favorabil sau nu.

## Tumorile de părţi moi

- Cele mai frecvente sunt sarcoamele maligne, îndeseobi rabdomiosarcoamele.
- Terapie este multimodală cu exereză şi citostatice.
- Varietatea de fibrosarcom congenital are un prognostic favorabil cu tratament prin rezecţie şi chimioterapie.

## Retinoblastomul

- Aproximativ 40% sunt de tip familial, caracterizate prin mutaţie genică a cromosomului 13q, multe dintre cele familiale sunt bilaterale.
- Schemele ultimelor decenii folosesc enucleere, chimioterapie şi radioterapie locală.
- Prezintă la distanţă de ani risc pentru apariţia unei a II-a tumori.

## Leucemii

- Contrar progreselor mondiale importante in chimioterapie ce asigura o supravieţuire a copilului leucemic de peste 75%, formele congenitale de leucemie sunt rapid letale. Cele mai frecvente din leucemiile acestei vârste sunt LAM urmate de LAL. Rata de supravieţuire este de 24% pentru LAM şi de doar 13% pentru LAL.
- Clinic aspectul este de stare extrem de gravă cu anemie severă, insuficienţă acută cardiorespiratorie, abomen mult destins de volum prin hepatosplenomegalie, fenomene hemoragice grave, mergand până la CID în LAM3, semne neurologice (tremurături, letargie, convulsii, comă).
- Terapia cu citostatice este modulată pe protocoale complexe, în funcţie de imunofenotipare. Datorită fragilităţii acestei vârste, schemele pot fi efectuate fără mortalitate în toxicitate excesivă, doar în câteva centre din SUA, Franţa, Germania, Canada.
- Cu prognostic sever sunt cele care au rearanjamente ale cromozomului 11q13 asociate cu rezistenţă la terapia cu inhibitori ai topoizomerazei.
- Rar se semnalează în LAM evoluţie spontană de remisiune de scurtă durată care se transformă în sindrom mielodisplazic tranzitoriu, semnalat mai ales la cei cu trizomie 21 (sdr. Down), la care terapia cu citostatice se poate temporiza.

Histiocitoza – boala Abt-Letterer-Siwe

- Este foarte rar semnalată de la naştere şi apare exclusiv în forma generalizată sistemică;
- Ca diagnostic clinic nou nascuţii prezintă erupţii tipice in maieu pe trunchi de aspect purpuro-peteşial şi scuamozo-necrotic, cu intensificare la nivelul plicilor,, hepato-splenomegalie, anemie, insuficienţă respiratorie prin afectarea interstitiala şi micronodulară a pulmonului, afectări ale SNC.
- Electronomicroscopic se semnalează prezenţa de corpi Birbeck care confirmă diagnosticul suspicionat în histologia optică.
- Imunologic leziunile biopsiate prezintă antigene specifice care sunt tipate cu Ac monoclonali pentru CD1.
- Boala evoluează în pusee şi prognosticul ei este semnat de numărul de localizări prezente, pentru aceasta efectuându-se scorul pronostic Lahey, care cu cat este mai mare, cu atât este asociat unei mortalităţi mai crescute.
- Terapia cu citostatice poate produce remisiuni de lunga durată şi vindecări în situaţiile în care disfuncţiile de organe sunt mai puţin importante.

Tumori maligne ale SNC

- După tipul histologic, ca şi frecvenţă sunt: 45% teratoame, 16% glioame, 8% meduloblastoame, 7% papiloame de plex coroidal şi 7% craniofaringioame. Cele mai frecvente sunt supratentoriale.
- Clinic sunt prezente semne de hipertensiune intracraniană, cu vărsaturi în jet, bombarea fontanelei, convulsii, comă, hidrocefalie (marirea diametrului cranian), la formele cu debut intrauterin.
- Aspectul histologic este foarte important în evoluţia şi prognosticul acestor tumori.
- Evoluţia tumorilor congenitale ale SNC este severă, supravieţuirea este în jur de 28% peste 18 luni.
- Terapia: rezecţia tumorii completă sau cât mai largă, dacă nu-i posibilitate totală, şi scheme cu citostatice în funcţie de histologie. Radioterapia convenţională nu este o procedură uzitată la această vârstă, alte proceduri moderne de tip „gamma knife" urmând a-şi demonstra eficacitatea pe serii mai importante de bolnavi.

## 3.2. Boala Hodgkin la copil

Limfomul malign hodgkinian este o condiţie neoplazică cu originea unicentrică şi caracteristici de diseminare previzibilă, contigui la ariile ganglionare limfatice.

## Histiocitoza – boala Abt-Letterer-Siwe

- Este foarte rar semnalată de la naştere şi apare exclusiv în forma generalizată sistemică ;
- Ca diagnostic clinic nou nascuţii prezintă erupţii tipice in maieu pe trunchi de aspect purpuro-peteşial şi scuamozo-necrotic, cu intensificare la nivelul plicilor,, hepato-splenomegalie, anemie, insuficienţă respiratorie prin afectarea interstitiala şi micronodulară a pulmonului, afectări ale SNC.
- Electronomicroscopic se semnalează prezenţa de corpi Birbeck care confirmă diagnosticul suspicionat în histologia optică.
- Imunologic leziunile biopsiate prezintă antigene specifice care sunt tipate cu Ac monoclonali pentru CD1.
- Boala evoluează în pusee şi prognosticul ei este semnat de numărul de localizări prezente, pentru aceasta efectuându-se scorul pronostic Lahey, care cu cat este mai mare, cu atât este asociat unei mortalităţi mai crescute.
- Terapia cu citostatice poate produce remisiuni de lunga durată şi vindecări în situaţiile în care disfuncţiile de organe sunt mai puţin importante.

## Tumori maligne ale SNC

- După tipul histologic, ca şi frecvenţă sunt: 45% teratoame, 16% glioame, 8% meduloblastoame, 7% papiloame de plex coroidal şi 7% craniofaringioame. Cele mai frecvente sunt supratentoriale.
- Clinic sunt prezente semne de hipertensiune intracraniană, cu vărsaturi în jet, bombarea fontanelei, convulsii, comă, hidrocefalie (marirea diametrului cranian), la formele cu debut intrauterin.
  Aspectul histologic este foarte important în evoluţia şi prognosticul acestor tumori.
- Evoluţia tumorilor congenitale ale SNC este severă, supravieţuirea este în jur de 28% peste 18 luni.
- Terapia : rezecţia tumorii completă sau cât mai largă, dacă nu-i posibilitate totală, şi scheme cu citostatice în funcţie de histologie. Radioterapia convenţională nu este o procedură uzitată la această vârstă, alte proceduri moderne de tip „gamma knife" urmând a-şi demonstra eficacitatea pe serii mai importante de bolnavi.

## 3.2. Boala Hodgkin la copil

Limfomul malign hodgkinian este o condiţie neoplazică cu originea unicentrică şi caracteristici de diseminare previzibilă, contigui la ariile ganglionare limfatice.

## Particularităţile BH la copil

- La copil, debutul bolii este de obicei localizat în grupele ganglionare superficiale
- Aspectele histologice favorabile predomină faţă de cele defavorabile
- Semnele de evolutivitate clinico – histologică sunt mai puţin exprimate
- Răspunsul la terapie este mai bun la vârstele mici comparativ cu cele mai mari
- Laparotomia şi splenectomia sunt procedee puţin utilizate, fiind grevate de complicaţii majore

## Etiologie şi epidemiologie

- Cauza BH rămâne necunoscută.
- Incidenţa variază de la 1 la 10 la 100.000 copii.
- Distribuţie bimodală, un prim vârf de incidenţa în 15-35 de ani şi un altul după 50 de ani.
- Există o preponderenţă masculină (B/F= 3/1).
- Incidenţa este crescută la familiile cu membri consanghini şi la gemeni.
- Dezordini imunologice pot fi asociate cu BH precum: LED, artrita reumatoidă, ataxie – teleangiectazie şi agamaglobulinemia de tip Swiss.
- Majoritatea cazurilor de BH dezvoltate în ţările în curs de dezvoltare şi circa 1/3 din cele survenite în USA sunt asociate cu prezenţa virusului EBV. BH este un limfom caracterizat prin prezenţa unui infiltrat limfocitic pleomorf cu celule maligne multinucleate (celule Sternberg Reed -SR). Majoritatea cancerelor de tip BH provin în prealabil din celulele B ale centrului germinal al ganglionilor limfatici şi nu sunt capabile să sintetizeze Ig. Virusul Epstein Barr (EBV) a fost asociat cu BH în studiile epidemiologice.

## Patologie

Macroscopic, BH diseminează pe cale contiguă din grupele ganglionare, de la un ganglion la altul. Metastazele la distanţă, de tip „skip metastatis" sunt rare. Afectarea ganglionului supraclavicular stâng adesea urmează după afectarea ganglionilor para-aortici, iar afectarea ganglionilor supraclaviculari stângi urmează după afectarea mediastinală. Afectarea ganglionilor survine în asociaţie cu afectarea splinei care la rândul sau este urmată de afectarea hepatică sau medulară sau a ambelor.

Subtipul histologic, scleroza nodulară, manifesta tendinţa cea mai crescută de diseminare prin contiguitate în timp ce diseminarea necontiguă poate fi de două ori mai frecventă în subtipul cu *celularitate mixtă* (CM) şi cu *depleţie limfocitară* (DL).

Microscopic diagnosticul de BH este bazat pe recunoaşterea celulelor gigante tip Sternberg-Reed (SR) înconjurate de celulele inflamatorii compuse din: limfocite; histiocite, granulocite, eozinofile, plasmocite şi fibroblaste.

Celulele SR, celulele Hodgkin şi cele mononucleare exprimă antigenele specifice: CD 15 (Leu M1) şi CD 30 Ki-1 sau Ber H2 ce pot fi bine studiate pe secţiuni la parafină.

## Clasificare histologică

Clasificarea curentă histologică a BH la copil este aceea a lui Rye modificată de Buttler şi Lukes.

Clasificarea Lukes:

- predominenţa limfocitară (PL) 5-15% ca frecvenţă
- scleroza nodulară (SN) 40-60%
- celularitate mixtă (CM) 15-30%
- depleţie limfocitară (DL) < 5%

Pacienţii cu PL prezintă în general boala localizată, sunt simptomatici şi pot fi curabili cu terapie mai puţin intensivă faţă de alte subtipuri.

Creşterea riscului celei de-a doua malignităţi sugerează ca este posibilă şi necesară restrîngerea duratei chimioterapiei la acest subgrup de copii. SN este cel mai frecvent subtip (40-60%).

În general cu protocoalele actuale de chimioterapie subtipul histologic nu influenţează rezultatul.

## Diagnostic clinic

**Adenopatiile** sunt prezente la debutul BH în 90% din toate cazurile.

Se pot prezenta ca:

- adenopatii unice sau multiple de consistenţa clasică, nedureroase
- adenopatii cervicale în 60-80% cazuri asociate cu prezenţa adenopatiilor mediastinale în 60% cazuri
- prezenţa adenopatiilor inghinale, axilare, mediastinale şi retroperitoneale adesea prezente
- în prezenţa adenopatiilor mediastinale manifestările clinice pot fi: tuse iritativă, sindrom de compresiune de cavă superioară (edem facial şi toracic, disfonie, dispnee, jugulare turgescente) sau pot fi asimptomatici.

  Pacienţii cu adenopatii voluminoase (bulking mediastinal disease) când raportul dintre diametrul mediastinal cel mai mare transversal măsurat la nivelul T5-T6,

raportat la diametrul transversal toracic este mai mare de 0.33, recidivele sunt mult mai frecvente decât cele cu mase mici.
- rareori timusul poate fi singurul sediu al BH la copil și apare în varianta cu SN la tinerii pacienți.

**Splenomegalia**

- Splina poate fi frecvent mărită de volum la examenul fizic sau la cel scintigrafic cu techneţiu 99. În 13 % cazuri splina este singurul sediu al bolii subdiafragmatice.
- Frecvenţa invaziei splenice se corelează cu subtipul histologic :
  a. predominenţă limfocitară (PL) 16 %
  b. scleroză nodulară (SN) 35 %
  c. celularitate mixtă (CM) 59 %
  d. depleţie limfocitară (DL) 83 %

**Afectarea pulmonară** este prezentă în 17 % : leziuni de contiguitate, boala peri-bronho-vasculară, diseminare subpleurală, afectarea intraparenchimatoasă (nodulară, alveolară).

**Afectarea osoasă** este prezentă în 2 % cazuri.

**Invazia medulară** poate fi prezentă la 5 % din cazuri. Pacienţii simptomatici cu anemie, leucopenie, sau trombocitopenie pot prezenta invazie medulară mai frecventă. Biopsiile medulare multiple sunt recomandate deoarece BH tinde să invadeze focal.

**Afectarea hepatică** se poate prezenta în 2 %.
Hepatomegalia se însoţeste de anomalii la scintigrafia hepatică, perturbarea testelor hepatice şi afectarea histologică hepatică. Biopsia hepatică este singura metodă pentru determinarea afectării hepatice.

**Simptomele sistemice** pot fi prezente la debut în 30 % cazuri, acestea manifestându-se ca :

- prezenta febrei intermitente (Peel Epstein), anorexie, astenie fizică, greţuri, transpiraţii nocturne, pierdere ponderală şi prurit
- durere în ariile ganglionare după ingestiile de alcool, la copilul mare şi adolescent

**Manifestările neurologice** prezintă o complicaţie tardivă a bolii ; acestea pot fi datorate pe lângă diseminarea hematogenă a BH şi tulburărilor metabolice (hipercalcemie, hipoglicemie, hiponatremie) infecţiilor virale (herpes) şi neurotoxicităţii induse de chimioterapie.

## Diagnosticul de laborator

a. *modificări hematologice*
   1. anemia: normocitară şi normocromă
   2. neutrofilia 50% cazuri
   3. limfocitopenia este un semn de boală avansată

b. *modificări biochimice*
   1. creşterea cupremiei serice e indicator de BH activă
   2. creşterea nivelului feritinei şi scăderea nivelului transferinei e asociată obişnuit cu BH avansată
   3. creşterea VSH semnalează de asemenea de BH activă
   4. creşterea nivelului haptoglobinei
   5. creşterea nivelului fibrinogen
   6. creşterea fosfatazei alcaline serice, aceasta indicând afectarea osului şi ficatului
   7. creşterea nivelului receptorului IL-2 serice, corelat cu un risc crescut de recidivă
   8. creşterea nivelului ß 2 microglobulinei (β2 M) aceasta se coreleaza cu stadiul tumoral la pacienţii cu BH şi nivelele crescute de β2 M sunt un factor de prognostic favorabil

c. *imunologice*
   1. defectul funcţionării celulelor T
   2. deprimarea citotoxicităţii celulare mediate de populaţia NK
   3. producţia anormală de IL-2
   4. descreşterea raportului CD4/CD8
   5. funcţia limfocitului B este modificată; este important a se imuniza pacienţii cu vaccin pneumococic şi *Haemophilus influentzae* (HIB) deoarece după splenectomie răspunsul imun la aceste antigene este diminuat
   6. limfocitopenia este observată la pacienţii cu BH determinată de deleţia a limfocitul B şi T

## Stadializarea

- Stadializarea BH la copil este a sistemului Ann Arbor
  - Stadiul I – afectarea unei singure grupe ganglionare prin extensie directă
  - Stadiul II – afectarea a două sau mai multe regiuni limfatice de aceeaşi parte a diafragmului (sau aplicarea localizată a unui organ extralimfatic) IIE
  - Stadiul III – afectarea ganglionilor de ambele părţi ale diafragmului asociată sau nu cu invazia unui organ extralimfatic

– Stadiul III1 – ganglioni hilari splenici, celiaci, port
– Stadiul III2 – ganglioni paraaortici, iliaci, inghinali
– Stadiul III3 – afectarea ganglionilor pelvini
– Stadiul IV – afectarea difuză sau diseminată a unora sau mai multor organe extralimfatice sau țesuturi fără asocierea adenopatiilor

- Fiecare pacient este desemnat pentru un stadiul clinic (CS) bazat pe : anamneză, examen fizic, examen radiologic, investigații de laborator și biopsii în sedii afectate. Fiecare stadiu subclinic este divizat în A și B, după prezența sau absența semnelor generale, sistemice. Acestea pot fi : febra de peste 38 °C inexplicabilă, transpirațiile nocturne, pierderea ponderală de peste 10% din greutatea corpului Realizarea stadializării se face prin următoarele :

1. Anamneza și examen fizic
   - biopsii ganglionare
   - biopsia măduvei osoase
   - laparotomie exploratorie
2. Laborator
   - Hemoleucograma
   - VSH
   - Teste hepatice și renale
3. Imagistică
   - Radiografia toracică standard
   - Scintigrafia cu galiu
   - Ecografia abdominală
   - CT toracico-abdominală și IRM
   - Limfografia bilaterală

## Tratamentul bolii Hodgkin la copil

### Principii generale

- Tratamentul BH la copil a cunoscut în ultimii ani o tendința de a utiliza tratamente multimodale cu scăderea numărului de curelor de chimioterapie și reducerea dozelor de iradiere numai la ariile afectate de boală pentru reducerea efectelor secundare tardive, mult mai severe la copil și adolescent. Pacienții adolescenți, ce au atins creșterea maximă și prezintă BH localizată (stadiile I și II) pot fi tratați ca adulții, cu doze standard de radioterapie singură cu 35-45Gy doze totale (administrate pe câmpuri „în manta" și ganglionii lomboaortici).
- La pacienții mai tineri ce nu au completat creșterea se completează chimioterapia cu radioterapie (RT) cu doze mai reduse pe câmpuri limitate

- *Efectele secundare* pe termen lung după chimioterapie sunt importante. Acestea includ şi riscul de apariţie al unui alt cancer metacron (leucemia acută mieloidă – LAM, boală Hodkin şi cancer mamar), pierderea fertilităţii şi disfuncţii de organe pe termen lung
- Chimioterapia este reprezentată de protocoalele MOPP, ABVD, MOPP/ABV, OPPA/COPP sau COPP/ABV.
- RT, doze totale de 2000-2500Gy, pe mediastin sau în manta, laterocervical,in Y răsturnat, depinzând de localizare.
- Exemplu de protocol utilizat:

  Cura ABVD:
  - Adriamicina: 25mg/m²/zi intravenos perfuzie zilele1, 8
  - Bleomicina: 10mg/m²/zi intravenos perfuzie zilele1, 8
  - Vinblastina: 6mg/m²/zi intravenos zilele1, 8
  - Dacarbazina: 375mg/m²/zi intravenos perfuzie zilele1, 8

  Aceste cure se efectuează în număr de 12, cuplate doua câte doua la interval de 7 zile, iar între cele 2 secvenţe există intervale de 28 de zile.

  Toxicitatea antraciclinelor (adriamicinei) este cardiacă, prin cumularea dozelor, a bleomicinei de tip pulmonar

## Factorii prognostici

- Stadiile avansate de BH şi prezenţa simptomelor B prezintă un prognostic nefavorabil.
- *Forma nodulară* de PL este lent progresivă şi evoluează spre o formă avansată de boală mai ales dacă nu este tratată.
- Limfopenia este semnul unei boli avansate şi este un element prognostic nefavorabil. Neutrofilia şi eozinofilia nu prezintă o semnificaţie prognostică.
- Valorile crescute ale vitezei de sedimentare a hematiilor (VSH) sunt un semn biologic de boală avansată iar asocierea la stadiul I este un indiciu că boala ocultă este mai extinsă decât a fost evaluată anterior, dacă nu este prezentă infecţia.

## 3.3. Limfoamele nonhodgkiniene la copil

Limfoamele maligne nonhodgkiniene (LMNH) la copil reprezintă 6% din cancerele pacienţilor cu vârste < 20 de ani. Incidenţa este de 1-1,5% la 100.000 locuitori, survin preponderent în prima sau decada a doua de viaţa şi sunt neobişnuite la copii de vârste sub 3 ani; este cea mai frecventă malignitate la copiii cu SIDA.

## Epidemiologie

- LMNH reprezintă 5-7% din bolile maligne la copii din Europa şi USA.
- Incidenţa LMNH este mai crescută în Orientul Mijlociu, Nigeria, Uganda (15 la 100.000 copii cu vârste < 5-10 ani).
- LMNH reprezintă 60 % din toate limfoamele.
- LMHN de înaltă malignitate sunt preponderente la copil.
- Sunt semnalate unele cazuri izolate de LMNH familiale.
- Sexul predominant este cel masculin (M/F= 2.5/1).
- Vârful de incidenţă a LMNH se situează între 5-15 ani.

Factorii de risc discutaţi actual sunt:

a. genetici – defecte imunologice (agammaglobulinemia tip Bruton, sindromul de ataxie – teleangiectazie, imunodeficienţele severe mixte)
b. imunosupresia posttransplant de măduvă osoasă hematopoietică, posthepatică sau postcardiacă
c. medicamente: Difenilhidantoina
d. copii trataţi cu chimioradioterapie pentru boala Hodgkin
e. virusurile: Epstein Barr (EBV), HIV

## Histopatologie

Clasificarea Revised European American Lymphoma (REAL), elaborată de Lymphoma Study Group reprezintă sistemul actual de clasificare a LMNH la copil. Se mai utilizează totuşi o serie de clasificări mai vechi, cu utilitate practică:

1. limfoamele limfoblastice (30%)
2. limfoamele cu celule mici neclivate (de tip Burkitt şi non-Burkitt) 50%
3. limfoamele cu celule mari 20%

### Limfoamele limfoblastice

- Reprezintă aproximativ 30%. Aproximativ 75% din copii cu acest tip de limfom se prezintă cu mase tumorale mediastinale anterioare şi cu simptome de: dispnee, wheezing, stridor, disfagie, sau dificultate la înghiţire şi cu adenopatii laterocervicale cu debutul prin stadiile I şi II de boală. Atunci când este diagnosticată invazia medulară, confuzia între limfom şi leucemie este inerentă. Clasic pacienţii cu o invazia medulară > 25% cu blaşti în măduvă sunt consideraţi a avea leucemie

- Limfoamele limfoblastice sunt formate din limfoblaşti care sunt morfologic identici cu limfoblaştii din leucemie, îndeosebi cu celule T limfoblastice.Aceste limfoblaşti sunt obişnuit pozitivi pentru enzima „terminal deoxi-nucleotidil transferaza" (TdT) şi prezintă un fenotip de tip T foarte rar, limfoamele limfoblastice apar cu alte trăsături imunologice caracteristice (de exemplu LLA cu antigen CALLA antigen comun al leucemiilor acute) pozitiv, ca precursor al limfocitelor cu fenotip B-anomalii cromozomale sunt identificate la un număr redus de pacienţi.

## Limfoame cu celule mici neclivate (tip Burkitt şi non Burkitt)

- Această categorie reprezintă 40-50% din LMNH al copilului iar peste 90% din aceste tumori sunt localizate intraabdominal mai rar testicul, ţesutul limfoid Waldayer, sinusurile nazale, oase, ganglionii periferici, pielea, osul, măduva, şi SNC.
- Sunt de origine B şi exprimă obişnuit imunoglobuline, cele mai multe Ig M sau lanţurile uşoare (kappa) sau lambda. Enzima TdT este negativă dar o largă varietate de alţi markeri sunt prezenţi. Majoritatea sunt limfoame de tip B ce exprima CALLA (CD-10), unele conţin genom de virus EBV, exprimă translocaţia cromozomală cel mai frecvent (8,14) şi mai rar 8 : 14 sau t (2 : 8).

## Limfoame cu celule mari

- Acesta este un grup heterogen de tumori ce reprezintă 20-25% din LMNH ale copilului, numit limfoame histocitare în clasificarea Rappaport. Sunt două tipuri majore : LMNH cu celule mari de linia B şi LMNH cu celule mari de linia T sau de origine periferică
- Al treilea tip de LMNH reacţionează negativ sau ambiguu cu anticorpii T sau B (linia intermediară). Biologic, LMNH de tip B cu celule mari sunt similare cu limfoamele neclivate sub aspectul imunofenotipării şi anomaliilor cromozomale (prezenţa translocaţiei 8 : 14). Clinic, se manifestă LMNH cu celule mari de linie T poate fi împărţite în :
- limfoame Ki-1 (CD 30) pozitive, anaplazice, CD 30 pozitive.
- alte limfoame de tip T periferice .
- Clinic, LMNH *anaplazice* pot prezenta un spectru larg de manifestări clinice, inclusiv afectarea ganglionară şi un larg spectru de localizări extaganglionare precum : piele, os, şi mai puţin frecvent tractusul gastro intestinal, plămân, pleură şi muşchi.

Afectarea SNC şi a măduvei osoase este puţin frecventă. Aceste limfoame sunt caracterizate prin prezenţa simptomelor sistemice (febra, pierderea ponderală) şi o evoluţie lungă.

## Diagnosticul clinic

- Prezentarea clinică a LMNH la copil depinde de localizarea tumorală în principal.
- *Abdomenul* reprezintă sediul de elecție al debutului în 35% cazuri (apendice, ileo cecal, colon, alte localizări) al LMNH la copil. Simptomele mai frecvent prezente sunt:
  - durerea abdominală
  - vărsături, diaree, distensie abdominală
  - tumora abdominală palpabilă
  - peritonită
  - ascita
  - hematemeză, melenă (hemoragia digestivă superioară sau inferioară)
  - icter obstructiv
  - hepatosplenomegalia

Capul și gâtul: 13%

Adenopatii cervicale, hipertrofia glandelor paratiroide, submaxilare, hipertrofie amigdaliană.

Simptomele clinice sunt: obstrucție nazală, rinoree, hipoacuzie, pareză de nervi cranieni.

Mediastin: 26%.

Tumora, atunci când este localizată în mediastinul anterior, poate determina sindrom de compresiune de cavă superioară (turgescența jugularelor, edem al gâtului și feței, dispnee, ortopnee, cefalee, disfagie, epistaxis, alterarea statusului mental, sincope, convulsii Tumorile mediastinului prezintă o tendință crescută de afectare a măduvei osoase, de a se transforma în leucemie acută limfoblastică (LAL) și de a determină afectare gonadică și meningeana. Prezența pericarditei lichidiene poate determină tamponada cardiacă.

Alte sedii primare sunt: (11%): pielea, țesutul subcutanat, orbita, tiroida, oase (cu sau fără hipercalcemie), rinichi, spațiul epidural, sân, gonade. Ganglionii periferici sunt afectați în 14% din cazuri.

## Diagnostic pozitiv

Confirmarea diagnostică este histologică, completată de tipări histoenzimologice și imunochimice:

- biopsia ganglionară, alte biopsii de țesuturi,

- aspirația de maduva osoasă și biopsia osoasă
- studiul LCR, a lichidului de pleurezie și pericardită

Pentru stadializarea corectă sunt necesare :

- anamneza și examenul clinic complet
- numărătoarea (formula leucocitară)
- electrolitii serici ; ureea, creatinina, biochimia hepatică (TGO, TGP, LDH); renală (uree, creatinină), calciu, fosfor, magneziu
- studii virale : anticorpii HIV
- hepatita A, B, C
- citomegalovirus (CMV)
- herpes simplex
- LDH și ß 2 microglobulina
- Radiografia toracică
- CT toracica și abdomenului
- Ecografia abdominală
- Scintigrafie cu galiu
- RMN în special pentru afectarea osoasă, exemplu corpii vertebrali
- Evaluarea dentară la pacienții cu limfoame Burkitt

## Stadializare

Sistemul de stadializare a LMNH la copil, clasificarea Murphy, este același ca la boala Hodgkin

- **Stadiul I** – o singură tumoră sau o arie extraganglionară este prezentă fără atingerea mediastinului și abdomenului (în afara mediastinului și abdomenului)
- **Stadiul II** – o singură tumoră este prezentă cu afectare ganglionară regională
  - două sau mai multe arii ganglionare afectate, dar ambele sunt situate de aceeași parte a diafragmului
  - o tumoră gastrointestinală rezecabilă este prezentă, frecvent în regiunea ileo-cecala cu sau fără afectarea adenopatiilor mezenterice singure
- **Stadiul III**
  - două tumori unice (extraganglionare) situate deasupra diafragmului
  - două sau mai multe tumori localizate deasupra și dedesubtul diafragmului
  - toate tumorile primare intratoracice (mediastinale, pleurale, timice)
  - toate tumorile abdominale extinse
  - toate tumorile paraspinale sau epidurale indiferent de dimensiune
- **Stadiul IV**
  - oriçare din situațiile descrise la stadiile anterioare, dar la care se adaugă fie afectarea SNC, a măduvei osoase sau a ambelor. Afectarea măduvei osoase

este definită ca prezentă în procent de 5% a celulelor maligne intr-o măduvă normală cu aspect de periferie sangvină normală. Pacienţii cu limfoame limfoblastice cu > 25% celule maligne în măduva osoasă sunt consideraţi ca având leucemie şi vor fi trataţi ca atare.

## Prognostic

Prognosticul LMNH pediatrice depinde de: stadiul bolii, forma histologică, protocolul terapeutic aplicat, modalitatea de răspuns.

Ratele de supravieţuire fără boală vor fi menţionate la fiecare categorie terapeutică discutată ulterior.

### Factorii prognostici în LMNH ai copilului

A. *Factori favorabili* (80% supravieţuire la doi ani)

- *afectarea primară*:
  - stadiul I şi II
  - ganglionii periferici
  - localizarea abdominală

B. *Factorii nefavorabili*

- *stadiul bolii*:
  - stadiul III şi IV
  - stadiul IV cu afectare SNC
- *localizare*:
  - stadiul II, parameningian, toate stadiile extraganglionare, LMNH extralimfatic ale capului şi gâtului (sinusuri, maxilare, orbită, scalp)
  - prezenţa revărsatului pleural în stadiul III cu celule mici neclivate
  - remisiune incompletă iniţială în interval de până la 2 ani
- *Parametri biologici*
  - LDH seric > 1000U/l
  - Nivelul receptorului IL-2 > 1000U/L
  - Nivelul acidului uric > 7.5 $\mu$g/dl

## Tratament

Copiii cu LMNH trebuie trataţi de o echipă pluridisciplinară în instituţii cu experienţă.

### Chimioterapia

LMNH la copil sunt limfoame de agresivitate crescută şi vor fi tratate prin asociaţii de chimioterapie la toţi pacienţii.

Există două situaţii potenţiale de urgenţă în cazul evoluţiei LMNH la copil ce pot fi adesea întâlnite şi care trebuiesc cunoscute:

a. sindromul de cavă superioară
b. sindromul de liza tumorală (adesea în limfoamele cu celule mici subclivate)
c. urgenţele abdominale chirurgicale (hemoragie digestivă, ocluzie prin volvulus, perforaţie intestinală)

Aceste situaţii de urgenţă trebuie anticipate şi tratate imediat, înaintea terapiei cu citostatice.

Protocoale de chimioterapie cu asociaţii de Vincristină (VCR), Doxorubicină (ADB), Ciclofosfamidă (CTX), Prednison (PDN), Mercaptopurina (6-MP) şi Metotrexat (MTX).

1. COMP – CTX, VCR, MTX, PDN.
2. LSA2-L2
3. LMB 91 pentru limfoamele de grup B
4. Pacienţii cu stadiul IV (cu invazia măduvei osoase sau SNC) prezintă o supravieţuire pe termen lung cu rate de răspuns 45-75%.

*Opţiunile terapeutice* sunt: protocolul BFM: PDN, VCR, Daunorubicina, Asparaginoza, CTX, Citarabina, MTX, Mercaptopurina, protocolul LSA 2 – L2 cu 10 citostatice: VCR, PDN, CTX, Daunorubicina, Citarabina, MTX intratecal, Thioguanina, Asparagina, carmustina, hidroxi-uree, MTX., protocolul LSA 2 – L2 suplimentat de 10 cure cu *high dose* MTX

LMB 89

## Protocol LMB-89

- *Faza de reducţie*
  CXT 300mg/m² i.v. ziua 1
  VCR 1mg/m² (max. 2 mg) i.v. ziua 1
  PDN 60 mg/m² /zi po/iv, ziua 1-7
  MTX sau HC 15 mg i.r. ziua 1,3,5 (doze ajustate la cei < 3 ani)
  Ara-C 30mg i.r. ziua 1,3,5 (doze ajustate la cei < 3 ani)
  Acid folinic 15 mg/m² la 6 ore, ziua 2,4
- *Inducţie*: două cure de COPAMD începând cu ziua 8 după prima zi de reducţie (COP)
  COPAMD1
  VCR 2mg/m² (max. 2 mg) i.v. ziua 1
  MTX „high dose" 8g/m² (peste 4 ore) i.v ziua 1
  Acid folinic 15 mg/m² po la 6 ore, 12 doze, ziua 2,4
  nivelul de MTX la 72 de ore < 0.1 μmol/l
  MTX şi HC15 mg i.r.

Ara-C 30mg i.r. ziua 2,4,6 (doze ajustate la cei < 3 ani)
CTX 500mg/m²/zi, ziua 2-4 (în 2 injectii la 12 ore /zi şi MESNA + hidratare)
ADB 60mg/m² iv, ziua 2
PDN 60 mg/m² /zi po/iv, ziua 1-5
COPAMD 2
La fel ca şi COPAMD1 exceptând
CTX doză dublă 1g/m²/zi în 2 injecţii /zi la 12 ore
VCR ziua 5

- *Consolidare* – 2 cure de CYVE
  CYVE
  Cytarabina 50mg/m².12 ore continuu (ora 1-12), ziua 1-5
  Citarabina HD 3g/m²/zi (în 3 ore) iv (ora 12-15), ziua 1-4
  VP-16 200mg/m²/zi (în două ore) iv (ora 15-17), ziua 1-4
- *Menţinere* – 4 cure lunar în succesiune
  - Cura 1
    PDN PDN 60 mg/m² /zi po/iv, ziua 1-5
    MTX high dose 8g/m² (peste 4 ore) i.v ziua 1
    MTX i.r. şi HC 15 mg i.r. ziua 1,3,5 (doze ajustate la cei < 3 ani)
    Ara-C 30mg i.r. ziua 2 (doze ajustate la cei < 3 ani)
    CTX 500mg/m²/zi, ziua 2-3 (în 2 injecţii la 12 ore /zi)
    VCR 60mg/m² iv, ziua 3
- *Iradierea cranio-spinală* 24 Gy începând cu ziua 8 în caz de prinderea meningelui (excepţie compresia izolată a măduvei)
  - Cura 2
    Cytarabina 100mg/m²/zi sc, ziua 1-5 (2 injectii la 12 ore)
    VP-16 150mg/m²/zi (după două ore) iv, ziua 1-3
  - Cura 3
    la fel ca şi cura 1 cu excepţia MTX HD şi fără IT
  - Cura 4
    la fel ca şi cura 3

## Radioterapia

În general, radioterapia (RT) nu este indicată în LMNH la copil decât în cazul unor situaţii excepţionale. RT este indicată în tratamentul complicaţiilor vitale precum: sindromul de VCS (venă cavă superioară), obstrucţia uretrală tumorală, icter prin compresiune hilară hepatică. RT pe SNC cu scop profilactic este controversată. Ea se utilizează totuşi terapeutic în stadiile avansate cu invazie SNC.

## Chirurgia

Rolul chirurgiei în LMNH este limitat la biopsii sau la rezolvarea urgenţelor chirurgicale. La pacienţii cu limfoame diseminate nu sunt recomandate rezecţiile chirurgicale largi înafara scopului bioptic

## Tratamentul urgentelor oncologice la copii cu LMNH

Sunt posibile două tipuri de complicaţii ce pot ameninţa viaţa la cei cu LMNH :

- sindrom de compresiune de cava superioară
- sindrom de liza tumorală (mai frecvent în LMNH cu celule mici)

*Tratamentul complicaţiilor obstructive inclusiv sindromul de cava superioară* (SCCS)
În faţă unei astfel de complicaţii procedurile diagnostice vor include :

- radiografia toracică
- ecocardiografia pentru evaluarea revărsatului pericardic şi a funcţiei cardiace
- biopsia adenopatiilor periferice sau puncţia citologică

Dacă starea generală este alterată se va institui tratamentul cu corticosteroizi (Dexametazonă 1 mg/kg) cu sau fără RT efectuată numai pe câmp mediastinal până ce tumora este suficient de redusă pentru a permite biopsia în condiţii de siguranţă sub anestezie generală. Corticosteroizii şi /sau RT locală conduc la o rapidă remisiune a sindromului de cava superioară.

*Pericardita*
Poate fi evidenţiată prin fenomenele clinice de tamponadă aspect EKG (supradenivelarea segmentului S-T), aspectul de cord globulos la radiografia toracică. Citologia lichidului trebuie examinată. Când semnele de tamponadă cardiacă sunt prezente (puls paradoxal, creşterea presiunii venoase, hipotensiune), *pericardocenteza* trebuie practicată cu examenul citologic al lichidului trebuie practicată. Tratamentul imediat constă din chimioterapie pentru prevenirea refacerii lichidului.

*Obstrucţiile gastro-intestinale (sindroame ocluzive)*
Prezenţa maselor tumorale abdominale la cei cu LMNH este frecventă.

Următoarele complicaţii pot prezenta semnificaţii : obstrucţia de intestin subţire prin ocluzia determinata la nivelul ileonului terminal sau cecului. În circa 25% din pacienţi tumora poate fi complet rezecată. Tratamentul chimioterapic va trebui iniţiat în decurs de câteva zile după chirurgie.

*Hemoragia digestivă*
În prezenta hemoragiei digestive este necesară practicarea examinării endoscopice pentru identificarea celor cu risc crescut de sângerare, masivă şi /sau perforaţie

precum şi afectarea gastrică, necroză sau ulceraţie. Pacienţii cu risc crescut trebuie trataţi prin rezecţie totală sau parţială înainte de începerea chimioterapiei.

*Tratamentul sindromului de liza tumorală*

Sindromul de liză tumorală survine mai frecvent la copiii cu LMNH în stadiul III şi IV cu limfoame cu celule mici, cu leucemie acuta limfoblastică (LAL) şi limfoame T.

Următoarele complicaţii pot surveni înaintea începerii chimioterapiei :

- insuficienţă renală
- hiperuricemia
- hiperfosfatemia
- hipocalcemia
- hiperkaliemia

*Insuficienţa renală*

Se datorează precipitării uraţilor în mediul acid urinar când pH-ul urinar scade, sau datorită creşterii nivelului de hipoxantine după începerea tratamentului cu alopurinol. Tratamentul constă în hemodializă sau hemofiltrare arterio-venoasă. Nu se recomandă dializa peritoneală. Chimioterapia cu CTX nu se administrează înainte de dializă ci după aceasta. Dializa renală necesită repetare la fiecare 12 ore datorită caracterului continuu al sindromului de liză tumorală.

Indicaţiile pentru dializă se impun în prezenţa :

- unei rate de filtrare glomerulara (RFG) mai redusă de 50
- insuficienţă cardiacă
- anurie
- hipocalcemie simptomatică
- hiperfosforemie
- hiperkaliemia ($K > 6.0$ mEq/l) cu expresia EKG (alungirea complexului QRS)
- creşterea nivelului creatininei serice
- creşterea TA > 150/90 mmHg şi o excreţie urinară inadecvată după 10 ore de la debutul tratamentului.

*Hiperuricemia*

Tratamentul hiperuricemiei (*acid uric > 8mg/dl*) presupune :

1. hidratare – se începe cu 3000ml /m² pe 24 de ore şi se creşte aportul hidric până la menţinerea diurezei la 5ml/kg/l
2. măsurarea strictă a lichidelor şi verificarea la 2-4 ore
3. se inseră o sondă urinară de monitorizare a diurezei ; dacă diureza este mai mică de 75% din consumul de lichid se administrează Furosemid 0,5-1 mg/kg şi Manitol 5-15 g/m² în 25% soluţie, 5-10 minute, se repetă la 6 ore dacă este necesar
4. alcalinizarea urinilor cu sodiu bicarbonat (NAHCO3) pentru a menţine un pH urinar la 6,5 până la 7,5 (nu se va depăşi pH de 7,5 deoarece favorizează precipitarea hipoxantinei şi a calciului fosfat în tubii renali).

Dacă *pH* –ul urinar este mai mic de 6,5 se va crește cantitatea de bicarbonat de sodiu și se va administra Alopurinol, 100mg/m² doze egale de 3 ori pe zi.

*Hiperfosfatemia*

În prezența hiperfosfatemiei (> 6,5 mg/dl) se procedează :

1. se prescrie o dietă săracă în fosfați
2. se administrează Aluminiu hidroxid 150mg/kgc /zi p.o. la 4-6 ore
3. se menține diureza la 3 ml /kg corp/oră sau mai mult

*Hipocalcemia*

În condițiile hipocalcemiei (calciu ionic sub 1,5 mEq/l) simptomatice (tetanie) se administrează 10 mg/kgc calciu (0,5-1,0 ml /kg calciu gluconic 10%). Când simptomele se ameliorează administrarea va fi intermitentă. Dacă hiperfosfatemia este prezentă se va discuta oportunitatea dializei.

*Hiperkaliemia*

Nivelul crescut de potasiu (> 6,0 mEq/l) poate fi obținut în urma sindromului de liză tumorală și/sau insuficiența renală.Nu se va administra kaliu până ce liza tumorală nu este controlată.

Se pot utiliza următoarele măsuri pentru a asigura pătrunderea kaliului în celulă :

a. administrarea de NaHCO3 1-3 mEq/kg i.v.
b. Insulina și glucoza (dextroza) 0,5g/kgc dextroza cu insulină 0,1 unitati /kgc/h ; se monitorizează riguros glicemia. Debutul tratamentului la 20-30 minute iar durata este de câteva ore.

Pentru combaterea aritmiilor datorate hiperkaliemiei se administrează: calciu gluconic 10mg/kgc i.v. Se vor ajusta tratamentele cu antiemetice în funcție de nivelul insuficienței renale, apreciată prin măsurarea ureei sanguine, creatininei serice și clearanceului de creatinină.

## 3.4. Leucemiile acute ale copilului

### Epidemiologie

Leucemiile acute (LA) la copil sunt boli rare care împreună reprezintă circa 35% din toate neoplaziile pediatrice avînd o incidență de 3–5 la 100 000 de copii.

În USA sunt diagnosticate anual 2500 – 3000 cazuri noi. Dintre acestea, 80% sunt leucemii acute limfoblastice (LAL), vârful de incidență fiind între 2 și 5 ani de vârstă.

Începând din 1960, prognosticul copiilor cu LA a început sa se amelioreze spectaculos. Etichetate în trecut ca boli inevitabil fatale, astăzi la copii au devenit

boli curabile şi majoritatea pacienţilor prezintă supravieţuiri fără semne de boală prelungite.

## Clasificare

Leucemiile copilului pot fi împărţite în *leucemii acute* (LA) şi *cronice* (LC).

LA se refera la boli caracterizate prin predominenţa elementelor sistemului hematopoietic imatur, de obicei a precursorilor limfoizi, în timp ce leucemiile cronice privesc condiţii patologice caracterizate prin expansiunea elementelor mature ale măduvei hematopoietice.

LA sunt clasificate morfologic în funcţie de linia predominent afectată. Această clasificare divide LA în două mari forme:

- limfoblastică (LAL)
- mieloblastică (LAM)

La copii, aproximativ 80% din LA sunt LAL şi 15% sunt nonlimfoblastice. Ceea ce rămâne sunt dificil de caracterizat ca fiind LAL sau LAM şi unele pot fi clasificate ca nediferenţiate (LAN).

Progresele în tehnicile genetice şi imune de identificare cu unor markeri antigenici de suprafaţă ca şi aplicarea unor markeri moleculari genetici au contribuit la diminuarea treptată a numărului de leucemii ce sunt în prezent caracterizate ca LAN.

Markerul diagnostic morfologic al LA este prezenţa formei blastice: o celulă relativ nediferenţiată cu cromatina nucleară distribuită difuz cu unul sau mai mulţi nucleoli şi citoplasmă bazofilă. Mai multe metode au fost elaborate pentru a caracteriza celulele blastice, inclusiv studiile morfologice, citochimice, markeri imuni de suprafaţă, markeri biochimici citoplasmatici, cromosomi, rearanjări de gene ale receptorilor celulei T şi rearanjări ale genelor implicate în creşterea celulară şi diferenţiere.

### 3.4.1. Leucemia acută limfoblastică

Leucemia acută limfoblastică (LAL) este cea mai frecventă neoplazie diagnosticată la copil. LAL este mai frecventă la băieţi decât la fete şi această diferenţă creşte cu vârsta.

În întreaga lume au fost comunicate variaţii ale incidenţei, ratele şi subtipurile de leucemie. De exemplu, în Turcia, LAM reprezintă 35% din cazuri, în timp ce în Shanghai şi China, circa 50% din copiii cu leucemii acute sunt LAL.

## Etiopatogenie

O varietate de factori: de mediu, genetici, virali şi imunologici ar contribui la dezvoltarea bolii.

- Dintre factorii de mediu radiaţiile ionizante au fost cel mai intens studiate. Creşterea incidenţei la supravieţuitorii dintr-un perimetru de sub 1000 m de bomba atomică în timpul celui de-al doilea război mondial a fost documentată.
- Mai mulţi agenţi chimici sunt cunoscuţi a induce sau a promova leucemia la animale: *benzen*. Cu excepţia celei de a doua malignităţi trataţi în prealabil cu chimioterapie cu agenţi alkilanţi, cu sau fără radioterapie, nu a fost stabilita o asociaţie clară pentru carcinogeneza chimică la copil.
- Cauza virala a leucemiilor a fost intuită de mai mulţi ani. Un număr mic de virusuri clasificate ca retrovirusuri prezintă o acţiune directă oncogenă la animale. La om, virusul leucemiei acute cu celule T (HTLV-1) este un retrovirus izolat de la subgrupele de pacienţi cu leucemii T. Totuşi, dacă HTLV1 este cauza directă a leucemiei rămâne de stabilit.
- Susceptibilitatea crescută la leucemii a fost asociată cu anumite boli ereditare, anomalii cromosomiale şi sindroame constituţionale precum: triosmia 21 (un risc de 10-15 ori de a creşte riscul de a dezvolta comparativ cu copii normali), sindromul Kleinfelter, sindromul Rubinstein-Taybi şi sindromul Schwachmann-Diamond.
- Anumite sindroame de imunodeficienţa prezintă un risc crescut de leucemii şi limfoame. Aceste condiţii includ sindroamele Wiscott -Aldricht, agammaglobulinemia X legată, sindromul de ataxie teleangiectazie.
- Când un copil cu un frate geamăn dezvolta leucemie, celalalt frate prezintă un risc de 20% de a dezvolta leucemia dar aceasta diminuă cu vârsta. Gemenii şi fraţii copiilor cu leucemie prezintă un risc de 4 ori mai crescut de a dezvolta leucemia faţă de copiii din populaţia generală.

## Clasificarea şi aspecte imunocitogenetice

LAL a copiilor este o boală heterogenă. Trăsăturile imunologice, biochimice şi citologice sunt utilizate pentru a caracteriza boala, a estima prognosticul, şi a dezvolta strategii de succes.

În condiţii normale, mai puţin de 5% din celulele nucleate din măduvă sunt compuse din *blaşti*. Limfoblastul leucemic reacţionează frecvent cu colorantul acid periodic Schiff şi cu enzima deoxinucleotidil transferaza terminală (tdt).

Coloraţia pentru fosfataza acidă este de asemenea puternic pozitivă în limfoblaştii cu fenotip celular T.

Limfoblastul este de asemenea caracterizat de absenţa reacţiei cu mieloperoxidaza, cu negru Sudan şi coloraţiile cu esteraze.

În 1976 grupul colaborativ de lucru Franco-Americano-Englez (FAB) a dezvoltat un sistem de clasificare bazat pe trasaturile morfologice a leucemiilor acute.

LAL au fost împărțite în 3 clase:

1. L1(80-89%) cu limfoblaști de mici dimensiuni cu citoplasma translucidă și fără nucleoli
2. L2 (15%) cu limfoblaști de talie mare cu dimensiuni heterogene cu citoplasmă abundentă, cu nucleoli proeminenți și membrane nucleare reniforme
3. L3 (3%) cu limfoblaști de talie mare cu citoplasma intens bazofilă cu vacuolizare citoplasmatică accentuata și unul sau mai mulți nucleoli

Un număr de trăsături prezintă un potențial impact prognostic și asupra terapiei. Acestea sunt trăsături:

- morfologice
- imunologice
- citogenetice.

## Aspecte imunologice

Diferențierea moleculară și imunologică în limfoblaștii precursori T sau T, reflectă faptul că transformarea malignă și expansiunea clonală poate apare în stadii diferite ale diferențierii limfoide.

Utilizând anticorpii monoclonali direcționați spre situsurile de legare ale antigenelor definiți ca clase (cluster) de diferențiere (CD) aceste limfoblaste au fost identificate ca exprimă CD-10 și CD-19 și antigene HLA.

Precursorii celulelor B sau linia B este definită de expresia antigenelor CD 19, DR, CD-10 (cALLa) și a altor antigene asociate reprezentând 80-85% din LAL la copii.

Exista 3 subtipuri majore de linii B în LAL la copii:

- linia tip B precoce (early pre B) fără expresie pe suprafață a Ig
- pre B cu prezenta imunoglobulinelor citoplasmatice
- celulele B cu prezența imunoglobulinelor de suprafață

Aproximativ 2 /3 din pacienți vor prezenta fenotip de tip „early pre B” și prezintă un prognostic mai bun. Numai 1% din copiii cu LAL prezintă fenomen tip B matur (cu expresia Ig) și morfologie de tip L 3 (FAB). Sugarii și copii cu vârste, 1 an prezintă celule leucemice cu imunofenotip și genotip molecular cu precădere de tip *„early B diferentiation”*. Fenotipul T reprezintă 13-15% din totalul pacienților cu LAL. LAL cu fenotip T este definită prin expresia antigenelor asociate de tip T: CD2, CD7, CD5, CD3 și este frecvent asociată cu o constelație de trăsături clinice incluzând sexul masculin, vârsta avansată, leucocitoza, și prezența adenopatiilor mediastinale. Circa 15% din pacienții cu LAL nou diagnosticate prezintă un fenotip de tip T.

## Citogenetica

Progresele citologiei genetice nu au făcut încă posibilă a se demonstra anomalii specifice numerice şi /sau structura a cromosomilor în majoritatea cazurilor de LAL. Prezenta hiperdiploidiei (numărul modal cromozomal > 50) sau indexul ADN > 1,16 determinat prin florocitometrie este asociată cu un prognostic favorabil.

*Hipodiploidia* (< 45 cromozomi) este asociată cu un prognostic nefavorabil. Copiii cu translocaţia t(12 ; 21) prezintă un prognostic mai bun. Alte translocaţii constante precum t (4 ; 11) şi t (9 ; 22) sunt asociate cu un prognostic nefavorabil. Translocaţia t (4 ; 11) (q21 ; q23) este cea mai frecventă la copii tineri de 12 luni şi totdeauna implică gena *MLL*. Copii cu mutaţii ale genei *MLL* prezintă un prognostic nefavorabil.

## Semne clinice

În LAL se produce o proliferare necontrolată de celule limfoide, imature ceea ce determină insuficienta medulară şi poate fi asociată cu infiltraţia extramedulară

Cele mai frecvente simptome de debut sunt : *febra (41-61 %), paloarea (39-55 %), sângerările (24-55 %), dureri osoase (31-38 %), durerile abdominale (9-19 %), anorexie (17-33 %), oboseala (30 %).*

Debutul poate fi brusc sau insidios. Primele simptome pot preceda cu zile, săptămâni sau luni tabloul bolii. Diagnosticul se stabileşte prin examenul măduvii. Datorită faptului că numeroşi copii prezintă neutropenie absolută (GA < 500/mm3) datorită infiltraţiei medulare aceasta prezintă un risc crescut de sepsis. *Sindromul anemic* poate apare la peste 75 % din pacienţi ; este gradual la debut, normocitar şi asociat cu simptome de *tahicardie, dispnee, astenie*.

*Trombocitopenia* (70 %) determină prezenţa *sângerărilor gingivale şi peteşiilor*. *Epistaxisul* nu este frecvent mai ales când trombocitopenia nu este severă (< 20.000/ mm3).

*Durerile abdominale* sunt frecvente. *Durerile articulare şi osoase* sunt prezente. Adenopatia este frecventă şi uneori hepatosplenomegalia poate surveni la peste 50 % pacienţi. Infiltraţia masivă a măduvei poate surveni dar nu este frecventă. In infiltraţiile SNC se remarca *semne meningeene, semne de HIC, comă, convulsii, pareze de nervi cranieni. În infiltraţiile testiculare scrotul este dur, dureros.*

## Laborator

Datele de laborator relevă un larg spectru de anomalii. Deşi leucopenia, trombocitopenia sunt frecvente, valorile leucocitelor pot fi şi normale.

Aproximativ 20% din copii se prezintă cu valori ale leucocitelor peste 50.000/mml (variaza de la 100.000 la 1 milion /mml). Circa 44% din copii prezinta valori ale leucocitelor mai mici de 10.000/mml.

Ocazional hipereozinofilia poate fi observată şi este interpretată ca un fenomen reactiv. Prezenta blaştilor leucemici poate sa fie sau nu prezentă în mostrele periferice.

***Diagnosticul pozitiv de certitudine de LAL este stabilit prin examinarea măduvei osoase obţinute la copil din creasta iliacă.*** Măduva normală conţine mai puţin de 5 blaşti. Pentru diagnosticul de LA sunt necesari 25% blaşti în măduvă la examinări repetate. Caracteristicile morfologice FAB, histochimice, imunologice, genetice şi de biologie moleculară expuse mai sus vor fi cercetate la nivelul blaştilor. De asemenea analiza citochimica a LCR ne poate arăta infiltrarea medulară a SNC. Investigaţiile biochimice hepato-renale arată suferinţa de organ şi/sau consecinţele dezechilibrelor metabolice.

Investigaţiile imagistice: radiografii, ecografii, CT, scintigrafii pot fi utilizate în diagnosticul bolii sau complicaţii. Examenul fundului de ochi, examenul neurologic, ECG sunt mijloace prin care cercetăm infiltraţiile leucemice SNC şi apreciem toxicitatea unor chimioterapice.

Neutropenia severă, secundară infiltraţiei leucemice medulare şi post chimioterapie duce la frecvente infecţii, majoritatea de aspect sistemic, grav, care necesită examene bacteriologice de tipul culturilor din toate fluidele şi cavităţile organismului.

## Diagnosticul diferenţial

- Deoarece copiii cu LAL se prezintă cu o varietate de simptome nespecifice, numeroase afecţiuni pediatrice pot fi confundate cu LAL. Purpura trombocitopenică este cauza frecventă a echimozelor şi peteşiilor.
- Anemia este frecventă la copii, dar asociaţia cu hepatosplenomegalia este suficient de sugestivă pentru a propune diagnosticul de leucemie.
- Copii cu mononucleoză infecţioasă cu virus Epstein Barr (EBV) sau alte boli virale acute se pot prezenta cu febră, astenie, adenopatie, splenomegalie, erupţii cutanate, limfocitoză.
- Reacţiile leucemoide pot fi observate în septicemiile bacteriene, hemoliză acută, bolile granulomatoase, vasculite, tumorile metastatice.
- Copii cu LAL se pot prezenta cu: febră, artralgii, artrite, ce pot fi confundate cu reumatismul acut, sau cu forma de boală Still din artrita cronică juvenilă, mai ales când sunt asociate cu anemie, splenomegalie, leucocitoză. 4,5% se pot prezenta cu diagnosticul de osteomielită acută, sau reumatism articular acut.
- *Pancitopenia* şi febra sunt semnele frecvente ale anemiei aplastice şi ale LAL la copii, dar adenopatiile şi hepatosplenomegalia sunt practic inexistente în anemia aplastică. Aspiratul medular şi biopsia clarifică de obicei diagnosticul.

- Sindroamele mielodisplazice alte condiţii preleucemice sunt rare la copii, dar trebuie luate în discuţie în diagnosticul diferenţial.
- Unele cancere pediatrice pot determina metastaze osoase ce pot fi confundate cu LAL. Neuroblastomul poate determina în 70% cazuri invazie medulară asociată cu febră, dureri, echimoze, pancitopenie. Alte tumori cu celule mici rotunde (PNET) pot determina aspecte de infiltrare medulară asemănătoare LAL : rabdomiosarcomul, limfom malign non hodgkin, retinoblastom, meduloblastomul.

## Factorii prognostici

Mai multe trăsături clinice biologice şi de laborator au determinat o valoare prognostică la copii LAL (riscul de boală).

Aceste variabile includ : vârsta la momentul diagnosticului, valorile globulelor albe la diagnostic (leucocitoza dă risc major), sexul (masculin dă risc înalt), leucemia SNC (risc înalt), prezenţa adenopatiilor periferice, mediastinale, organomegalia (risc înalt), valorile trombocitelor (trombocitopenia severă risc înalt), translocaţia, cromosomul Philadelphia t(9 ; 22), este prezentă la circa 5% din pacienţii pediatrici cu LAL şi conferă un prognostic nefavorabil, mai ales când este asociată cu valori crescute ale leucocitelor.

Răspunsul iniţial favorabil la steroizi este un indicator al răspunsului la tratament şi al supravieţuirii mai lungi.

Prezenţa translocaţiei t(12 ; 21) (tel-AML-1 fuziune) este asociată unui prognostic excelent. Pacienţii cu LAL cu fenotip T, cu protimocite (CD7+, CD2-,CD5-) prezintă un prognostic mai puţin favorabil faţă de cei cu LAL cu fenotip T de tip „matur". Institutul Naţional de Cancer (NCI) din USA a definit două grupe de pacienţi cu LAL :

- grupa de risc standard sau cu risc favorabil cu vârsta mai mare de 2 ani sau mai mică de 10 ani şi valori ale globulelor albe (GA) $<$ 50.000/mm3
- grupa de risc crescut cu vârste mai mică de 2 ani şi mai mare de 10 ani şi valori ale GA $>$ 50.000/mm3.

Alte trăsături prognostice preterapeutice includ : indicele ADN, citogenetica, imunofenotipul, prezenţa localizării SNC a leucemiei.

Răspunsul imediat la chimioterapia de inducţie şi nivelul minim al bolii reziduale sunt variabile de prognostic favorabil.

## Tratament

Tratamentul copiilor cu LAL a devenit progresiv tot mai complex. Tratamentul curativ în prezent determină rate de vindecare de 70% iar 95% din pacienţi prezintă răspunsuri complete (RC) de durată.

Aceste progrese terapeutice au fost posibile prin recunoaşterea faptului ca LAL la copii este o boala heterogenă cu factori de risc bine stabiliţi. Consecutiv se consideră actual ca cele mai bune tratamente pot fi obţinute numai în centrele pediatrice de tratament oncologic care pot participa la studiile clinice (trialuri) de cercetare.

Terapia LAL la copii poate fi împărţită în 4 faze:

- inducţia remisunii, consolidarea precoce şi tardivă
- tratamentul bolii SNC
- tratamentul de menţinere
- discontinuitatea terapeutică şi urmărirea pacienţilor pe termen lung ca şi monitorizarea efectelor secundare
- tratamentul recidivelor medulare, ale SNC, testiculare şi combinate

### I. *Chimioterapia de inducţie şi consolidare*

Obiectivele inducţiei remisunii este remisiunea completă adică de a elimina în măsură cât mai mare celulele leucemice în măsura toleranţei biologice şi a restabilirii statusului hematologic normal al pacienţilor (clinic şi hematologic periferic normal, maduvă cu sub 5% blaşti). In inducţie se folosesc Vincristina (VCR), Prednison (sau Dexametazona), L-asparaginaza, Doxorubicină sau Daunorubicina. În general, remisiunea completă (RC) se obţine în decurs de 4 săptămâni.

### II. *Profilaxia sistemului nervos central*

Profilaxia presimptomatică a SNC reprezintă o componentă obligatorie a tratamentului LAL la copil Mai multe protocoale de tratament includ MTX intratecal şi RT (2400cGy) la terapia tripla cu MTX, hidrocortizon şi Ara-C. Scopul principal îl reprezintă obţinerea profilaxiei SNC cu toxicitate minimă.

### III. *Consolidarea şi intensificarea*

Odată remisiunea obţinută efectuată concomitent cu profilaxia invaziei SNC, majoritatea protocoalelor cuprind consolidarea sau intensificarea.

Intensificarea imediată postinducţie variază considerabil în funcţie de protocoalele centrelor de referinţă. În unele protocoale se administrează asociaţii de citostatice fără rezistenta încrucişată (citostatice ce nu au fost iniţial utilizate) cu intenţia eradicării clonelor leucemice rezistente.

Aceasta modalitate de tratament a demonstrat cu certitudine o ameliorare a rezultatelor în LAL chiar şi la cei cu prognostic nefavorabil („*poor risk*"). La copii cu factori de risc standard există tendinţa limitării numărului de citostatice precum antraciclinele ce sunt asociaţi în creşterea riscului de efecte toxice crescute. Terapiile actuale utilizează cure cu un număr limitat de cure de MTX „*high dose*" sau doze

reduse cumulative de antracicline şi agenţi alkilanţi. La cei cu risc crescut sunt în discuţie modalităţi de abord diferite cu eficacitate comparabilă.

La cei cu risc crescut şi cu răspuns iniţial mai lent (aspect de M3 în ziua 7) se recomandă protocolul Berlin Frankfurt Munster cu rezultate promiţătoare. În alte protocoale există o fază de intensificare tardivă.

## IV. *Terapia de menţinere*

Argumentele pentru extinderea (prelungirea tratamentului) dincolo de obţinerea remisiunii îl constituie faptul ca pacienţi cu terapie discontinuă sub 6 luni prezintă recidivă rapidă. Elementul comun al majorităţii protocoalelor de menţinere actuale constă din utilizarea săptămânală de MTX şi zilnic de 6 Mercaptopurină.

În perioada de menţinere este necesară monitorizarea copilului sub aspectul toxicităţii secundare la chimioterapie şi a complianţei.

## V. *Sistarea terapiei*

Durata minimă a chimioterapiei de menţinere nu a fost stabilită cu precizie datorită capacităţii limitate de recunoaştere a bolii minime reziduale. Durata terapiei de menţinere este de 2-3 ani. Administrarea peste 3 ani nu s-a dovedit benefică pentru creşterea timpului de supravieţuire fără recidivă. După studiile istorice 20-25% din copii cu LAL ce au sistat după 3 ani terapia de menţinere recidivează.

Riscul de recidivă este mai crescut în primul an după sistarea terapiei.

## *Leucemia acută recidivată*

Tratamentele actuale agresive includ: transplantul de celule stem, recomandat cu certitudine la copiii cu recidivă medulară la un interval de sub 6 luni de la terminare terapiei sau după recidiva medulară tardivă.

*Transplantul alogenic de măduva de la donator* – frate geamăn, practicată în perioada celei de a două remisiuni determină un interval mai lung fără recidivă faţă de chimioterapia singură, mai ales în recidiva precoce.

## *Complicaţiile terapiei*

La momentul diagnosticului, unul din elementele de decizie terapeutică este reprezentat şi de posibilitatea de evitare a complicaţiilor terapiei. Pacienţii cu nivele crescute de leucocite la momentul diagnosticului cu organomegalie masivă şi imunofenotip T sau B prezintă un risc crescut de complicaţii secundare ale terapiei.

- Complicaţiile metabolice ale tratamentului LAL includ: *hiperuricemia, hiperkaliemia, hiperfosfatemia cu hipokaliemie secundară* ce se dezvoltă în decurs de ore după tratament.

Hidratarea energică, alcalinizarea urinilor şi Allopurinolul sunt utilizate în tratamentul hiperuricemiei.

- Citostatice precum CTX, VCR pot induce *un sindrom de secreţie inadecvată de hormon antidiuretic (ADH)*.
- Hemoragia la copiii cu LAL este determinată de trombocitopenie, CID în cadrul infecţiilor asociate, activitatea anticoagulantă a unor citostatice (L- asparaginaza). Hemoragia viscerală este rară. Hemoragia cerebrală este un eveniment rar şi asociat cu leucemia acută promielocitară. Riscul de hemoragie apare la un număr al trombocitelor de sub 20.000 /mm3.
- Infecţiile asociate cu granulocitopenia post terapeutică sunt complicaţii fatale la copii cu LAL. Orice copil cu febra > 38 grade şi număr absolut de granulocite de 500/mm3 trebuie considerat cu *sepsis*. Principalii patogeni includ : Pseudomonas, Escherichia coli, stafilococ.

Alte infecţii oportuniste sunt : varicella zoster, herpes zoster, herpes simplex, pot determină complicaţii serioase inclusiv bronhopneumonia, hepatita, meningoencefalita, cerebelita. Tratamentul cu Vidarabină sau Aciclovir este eficace în controlul acestor infecţii.

Infecţiile fungice cu candida şi aspergillus pot reprezenta probleme serioase, amenintătoare de viaţă.

- Complicaţiile diverse pot fi determinate direct de tratamentul citostatic şi calea de administrare. Astfel, VCR, ADR, Daunorubicina produc necroză de ţesuturi prin extravazare.
- Dozele crescute de CTX pot determină cistită, disurie, şi hematurie.
- L-Asparaginaza şi epipodofilotoxinele pot asocia un risc crescut de reacţii alergice.
- Dozele crescute de MTX, 6-Mercaptourina şi Ara-C singure sau în asociaţii sunt puternic emetogene şi dat fiind labilitatea unor reacţii homeostatice la vîrsta mică, se pot instala tulburări metabolice, hidroelectrolitice sau acidobazice severe.
- Disfuncţia hepatică este asociată cu unii dintre aceşti agenţi (metotrexat, purinetol).
- Mucozita severă este asociată cu tratamentul cu MTX şi antracicline.

## 3.4.2. Leucemia acută mieloida (LAM)

LAM se întîlneşte în 15 %– 20% din leucemiile copilului, în fiecare an în SUA sunt 2500 cazuri noi. Cele mai multe dintre leucemiile vîrstei neonatale sunt de tip LAM. Este egal distribuită la grupurile etnice, cu excepţia predominenţei leucemiei promieloblastice la hispanici.

Între factorii de risc descrişi, radiaţiile sunt cele mai importante, supravieţuitorii bombei de la Hiroshima avînd de 20 de ori mai mare riscul de LAM. Dintre agenţii chimici, cei alchilanţi (derivaţii de muştar, ciclofosfamida), epipodofilotoxinele (VP 16) au rol în creşterea riscului LAM. De asemenea sindroamele mielodisplazice se

pot transforma în LAM. Sindromul Down are de 14 ori mai mare riscul de a face LAM în primii 3 ani de viaţă, ulterior fiind susceptibili mai mult la LAL. Circa 75-85% din copiii cu leucemie acută mieloidă (numită şi leucemie acută nonlimfocitară sau LAM) pot obţine remisiune completă după chimioterapia de inducţie.

Copiii cu LAM nou diagnosticată prezintă o supravieţuire fără boală la 4 ani de aproximativ 40%-60%.

## Clasificare

Cea mai utilizată clasificare morfologică-histochimică a LAM a fost elaborată de French-American-British (FAB) Cooperative Group.

Acest sistem clasifică LAM în următoarele subtipuri:

- M0: leucemia acută mieloblastică fără diferenţiere localizată
- M1: leucemia acută mieloblastică fără maturare
- M2: leucemia mieloblastică cu maturare
- M3: leucemia acută promielocitară (ProAL sau LAP cu prezenta translocaţiei 15;17)
- M3V: leucemia acută promielocitară – varianta microgranulară
- M4: leucemia acuta mielomonocitară (LAMM)
- M4Eo leucemia acuta mielomonocitară cu eozinofile
- M5: leucemia acută monocitară (LAMo)
  - M5a: LAMo fără diferenţiere (monoblastică)
  - M5b: LAMo cu diferenţiere (monoblaşti sub 80%)
- M6: eritroleucemia acută
- M7: leucemia acută megacariocitară

Forme foarte rare de LAM sunt leucemia acută cu eozinofile şi leucemia acută cu bazofile.

Circa 50-60% din copiii cu LAM pot fi clasificaţi ca având M1, M2, M3, M6 sau M7; aproximativ 40% au subtipurile M4 sau M5. Circa 80% din copiii cu vârste de sub 2 ani cu LAM prezintă subtipurile M4 şi M5. Anomalii cromozomale clonale au fost identificate în blaştii a circa 75% din copiii cu LAM şi sunt utilizate în identificarea subtipurilor histologice cu caracteristici particulare.

## Diagnostic clinic

Diagnostic clinic este identic cu LAL, cu particularizarea infiltraţiilor retroorbitare denumit cloroma (sarcom granulocitic), a ţesutului celular subcutanat (leucemide) şi a CID in LAM 3. Infiltrările SNC in LAM sunt mult mai rare. Leucemia extramedulară este mai frecventă la nou-născut decât la copiii vârstnici cu LAM.

## Diagnostic de laborator

Colorațiile speciale histochimice trebuie utilizate pe specimenele de biopsie medulară pentru confirmarea diagnosticului de LAM.

Cele mai frecvente colorații utilizate includ : mieloperoxidaza, PAS, Sudan Black B și esteraza. În majoritatea cazurilor, aceste colorații histochimice permit deosebirea între LAM și LAL.

| | LAM, M0 | LAP M1-M3 | LAMM M4 | LAMo M5 | LAE M6 | LAMK M7 | LAL |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Mieloperoxidază | - | + | + | - | - | - | - |
| Naftol cloracetate | - | + | + | -/+ | - | - | - |
| Alfa-naftol acetat | - | - | + | + | - | +/- | - |
| Sudan Black B | - | + | - | - | - | - | - |
| Fosfatază alcalină | - | - | - | - | - | + | +(T) |
| PAS | - | - | -/+ | -/+ | - | +/ - | + |

*Stadializare*

*Tratament*

Baza tratamentului LAM este chimioterapia sistemică în asociații policitostatice. Tratamentul optim al LAM la copil reclamă controlul măduvei osoase și a bolii sistemice. Tratamentul SNC este o parte integrantă a majorității protocoalelor terapeutice ale LAM, dar acesta nu a demonstrat până în prezent ca ameliorează supraviețuirea.

## Tratamentul LAM

- Este divizat în 2 sau 3 faze : inducția (pentru obținerea remisiunii), consolidarea remisiunii și/sau intensificarea postremisiune.
- Remisiunea în LAM la copii și adolescenți este definită ca acel status caracterizat prin : valori normale ale hemoleucogramei sanguine periferice (globule albe, trombocite), măduva de aspect hipocelular sau normal, cu mai puțin de 5% blaști și fără prezența semnelor clinice sau simptome de boală, inclusiv SNC sau în alte sedii extramedulare
- Faza de inducție în LAM constă în administrarea cel mai frecvent de Citarabină (ARA-C) și o antraciclină (Daunorubicin, Dxorubicin, Epirubicin, Idarubicin).
- La circa 15-25% din copii cu LAM nu se obține remisiunea și 50% din aceștia prezintă *leucemie refractară* și sucombă datorită evoluției bolii. Deoarece celulele

leucemice sunt frecvent prezente în l.c.r copiilor cu LAM este necesară profilaxia SNC prin chimioterapie intratecală (protocoale similare ca în LAL), cu sau fără asocierea radioterapiei craniene, ca parte obligatorie standard a tratamentul acestei boli.

- În absența posibilității de transplant de măduvă de la un donator compatibil, multe centre utilizează chimioterapia intensiva cu doze mari (high dose) de Citarabină, Etoposid și antracicline, care să nu fi fost inițial utilizate în faza de inducție a remisiunii.

*Transplantul de măduvă sau celule stem periferice*

Utilizarea transplantului de măduvă osoasă (BMT) în LAM la momentul primei remisiuni se afla în studiu din anii 1970. Rezultatele pe termen lung la un număr limitat de copiii cu LAM sugerează că aproape 60% din donorii compatibili disponibili care au fost supuși la transplantul de măduvă alogenă în perioada de postremisiune au obținut supraviețuiri pe termen lung (peste 3 ani) fără boală grefă contra gazdă de formă severă.

*Transplantul alogeneic de celule stem* de la un donator HLA-identic compatibil pare să ofere copiilor cu LAM la prima remisiune cea mai bună șansă pentru supraviețuire pe termen lung în comparație cu protocoalele cu chimioterapie de întreținere convenționale.

Mai multe alte grupuri cooperative de tratament a copiilor cu LAM nu au găsit nici un beneficiu pentru *transplantul autolog de măduvă* față de chimioterapia intensivă.

La copiii fără donor se administrează doze mari *(high dose)* de Citarabină/ L-Asparaginază și Citarabină intrarahidian. După refacerea hematologică, pacienții sunt distribuiți randomizat fie spre tratament cu IL-2, fie spre tratamentul de susținere standard.

*Tratamentul leucemiei acute promielocitare*

Leucemia acută promielocitară (LAP), ce prezintă constant translocația cromosomială 15;17 este un subtip distinct de LAM. Clinic, acest subtip este caracterizat de prezența unei severe coagulopatii la momentul diagnosticului.

Mortalitatea este frecventă la momentul perioadei de inducție datorită complicațiilor hemoragice. Majoritatea copiilor cu LAP (FAB-M3) ar putea obține remisiune completă prin utilizarea agenților de diferențiere precum *acidul all-trans-retenoic retinoic* (ATRA).

ATRA este administrat în doză de 45mg/m² administrat oral (două ori pe zi) timp de 30-45 de zile. Cu toate acestea studiile randomizate nu au demonstrat vreo diferența în ameliorarea rezultatelor sau a complicațiilor hemoragice prin utilizarea ATRA în inducția remisiunii în comparație cu chimiotrapia clasică la copii cu LAP.

*Arsenicul* a fost de asemenea utilizat ca agent terapeutic la copii cu LAP. Studiile multicentrice privind administrarea ATRA, a chimioterapiei şi rolul arsenicului sunt în derulare la momentul actual.

## 3.5. Leucemiile cronice la copil

Leucemia mieloidă cronică (LMC) este cea mai frecventă boală mieloproliferativă la copil, reprezentând circa 2-5% din toate cazurile de leucemii.

Sunt două tipuri de leucemii mieloide cronice întâlnite la copil:

a. leucemia mieloidă de tip adult (cu cromozom Ph pozitiv)
b. leucemia mielomonocitică de tip juvenil (LMMJ)

Aceste boli, în fazele iniţiale, sunt asociate cu un număr mare de celule ale liniei albe în sânge, ilustrând procesul de maturare secvenţială a celulelor liniei mieloide.

LMMJ este caracterizată prin monocitoză şi aceasta ajută la diferenţierea de LMC de tip adult

### 3.5.1. Leucemia mieloidă cronică de tip adult (Ph pozitivă)

Leucemia mieloidă cronică de tip adult la copil este un proces proliferativ cronic a celulelor primare pluripotente (*stem*) caracterizat prin:

- prezenţa cromozomului Philadelphia (Ph)
- afectarea elementelor mieloide, eritroide, megacariocitice, elemente de tip B şi uneori T
- un proces bifazic (cronic şi blastic) sau trifazic (cronic, accelerat, acutizare) al evoluţie clinice

*Faza cronică* reprezintă o acumulare masivă de elemente granulocitare în toate stadiile de maturare; acestea răspund relativ uşor la chimioterapia de citoreducţie. Faza cronică poate dura luni sau ani. Ulterior, toţi pacienţii cu LMC (cronică, accelerată şi faza blastică) dezvoltă o faza acută (blastică), relativ rezistentă la tratament.

Cromozomul Ph este rezultatul rupturilor cromozomilor 9 şi 22, cu o translocaţie reciprocă afectând materialul genetic distal de pe cromosomii 9 şi 22 desemnată ca t(9 ; 22) (q34 ; q34 ; q11). Ca o consecinţă a acestei translocaţii, proto-oncogena c-*abl* este transpusă din poziţia normală de pe cromosomul 9 pe cromosomul 22, adiacent regiunii de ruptură (*bcr*) a genei BCR. Prin juxtapoziţionarea genei c-*abl* la regiunea *bcr* ia naştere o oncogenă himerica bcr/abl. Această nouă gena bcr/abl codifică o

proteină de 210 kDa, ce creşte activitatea unei tirozinkinaze şi capacitatea de autofosforilare, iar modificările apar atât în celulele hematopoietice normale în celulele de LMC.

## Clinica

*În faza cronică*

- **Semne generale**: astenie, oboseală fizică, febră, transpiraţii, pierdere în greutate, anorexie
- **Hepatosplenomegalie**: splina este gigantă, dură, se pot produce infarcte, rupturi,disfuncţii digestive prin compresie
- **Sindrom anemic**: paloare, tahicardie, suflu sistolic, diminuarea toleranţei la efort
- **În faza accelerată şi blastică**: dureri osoase, infecţii, hemoragii, obstrucţii venoase prin hipervâscozitate, hemoragii, papiledem,

## Laborator

Hematologie: peste 20000GA/mm3,fosfataza alcalină leucocitară scăzută (FAL). Atât în periferie cât şi în măduvă sunt prezenţi în cantitate mare toţi precursorii liniei albe granulocitare: promielociţi, mielociţi, metamielociţi, eritroblaşti; uneori măduva prezintă elemente de fibroză.

Genetic.Crs Philadelphia (trans 9/22), cercetarea mutaţiei BCR/ABL

Biochimie: teste inflamatorii crescute, acid uric crescut, trombocitoză în faza cronică şi trombopenie în cea blastică

## Tratament

Transplantul alogeneic celule stem (ABM) osoasă este indicat la pacienţii cu un donor compatibil şi trebuie preconizat în faza cronică precoce.

Chimioterapia convenţională cu hidroxiuree în monochimioterapie se recomandă la toţi pacienţii pentru reducerea simptomelor şi citoreducţia rapidă a leucocitozei, înaintea începerii tratamentului cu Interferon-α cu sau fară ARA-C. Hidroxiureea se administrează in doză de 20-30 mg/kg pe zi, continuu sau 80 mg/kg pe zi, de 2-3 ori pe săptămână, intermitent. Hidroxiureea nu determină remisiunea citogenetică.

Înaintea începerii tratamentului, copilul va fi tratat pentru complicaţiile metabolice, hiperleucocitoză şi complicaţiile sale, aşa cum a fost descris anterior.

Tratamentul cu Interferon-α determina o supravieţuire medie de 60-65 de luni cu obţinerea remisiunii citologice durabile în 25% din cazuri

Cel mai nou şi eficace tratament pentru cazurile cu Crs Ph pozitiv este STI571 sau imatinib mesilat (Gleevec) care inhiba proliferarea şi stimulează apoptoza celulară, inhibând tirozinkinaza din celulele BCR/ABL pozitive

Tratamentul *fazei blastice* constă în tratamentul convenţional chimioterapic asemănător cu cel aplicat în LAM ; rezultatele sunt însă dezamăgitoare.

## 3.5.2. Leucemia mielomonocitară juvenilă

Leucemia mielomonocitară juvenilă (LMMJ) este caracterizată de proliferarea elementelor monocitar-macrofagice maligne.

Din punct de vedere clinic LMMJ este subîmpărţită în două categorii :

1. leucemia mielogenă juvenila cronică (LMCJ) cu următoarele trăsături : morfologie LMMJ în absenţă translocaţiei t (9 ; 22), creşterea hemoglobinei fetale HbF (> 10 %) şi absenţa monosomiei 7.
2. sindromul monosomiei 7, caracterizat de prezenţa la vârste de sub 4 ani a oricărui tip de mielodisplazie asociată cu monosomia cromozomului 7.

LMMJ prezintă o incidenţă de 0,6 cazuri la un milion de copii, reprezentând 18 % din toate cazurile de sindrom mielodisplazic la copiii cu vârste de sub 15 ani. 7 % din cazurile de LMMJ sunt asociate cu neurofibromatoza tip 1 ; LMMJ a fost descrisă la gemenii genetic identici. 40 % din LMMC debutează la vârstele de sub 1 an şi 60 % din cazuri debutează înaintea vârstei de 2 ani. LMMJ predomină la sexul masculin cu în raport M/F este de 2,1 : 1 %.

### Diagnosticul clinic

LMMJ se prezintă cu febră şi infecţii recurente respiratorii, digestive, cutanate.

Examenul obiectiv descoperă prezenţa unui *rash* facial, adenopatii generalizate, splenomegalie, uneori asociată de hepatomegalie, tulburări de coagulare, asociate simptomelor particulare unei infecţii ca : amigdalita, bronşiolita, bronhopneumonia, diareea,etc

Criteriile clinico-biologice de diagnostic al leucemiei mielomonocitare juvenile sunt :

a. adenohepatosplenomegalie
b. sângerări la nivelul organelor şi sistemelor
c. paloare sau rash cutanat
d. absenţa translocaţiei t (9 ; 22)
e. prezenţa de blaşti medulari < 20 %
f. prezenţa monocitozei sangvine > 1 x 10 9/l şi prezenţa a cel puţin două trăsături din următoarele : a). creşterea spontană a progenitorilor celulari macrofagici

(GM-CFU), b). creşterea valorilor Hb F, c) prezenţa în periferie a precursorilor medulari mieloizi, c). GA > 10 x10 9/l şi d). anomalii cromozomale.

Prognosticul pacienţilor cu LMMJ este nefavorabil ; media de supravieţuire este e mai puţin de 9 luni.

'ratamentul

'ratamentul LMMJ constă din :

doze crescute de agenţi alkilanţi, radioterapia corporală totală (TBI) şi transplantul de maduvă hematogenă (BMT) reprezintă la ora actuală tratamentul de elecţie cu potenţial curativ când un donator compatibil este disponibil.
În prezenţa monosomiei 7 asociată cu sindroamele mieloproliferative cronice sau cu sindromul mielodisplazic, transplantul alogeneic de măduva hematogenă este tratamentul curativ. Chimioterapia, în aceste situaţii este utilizată numai cu scop de citoreducţie în protocoalele recomandate în LMMJ.

Monozomia 7 asociată sindroamelo mieloproliferative cronice sau mielodisplastice ronice are trăsături comune cu leucemia mieloidă cronică juvenilă de care diferă prin :

Concentraţia Hb F sub 10%
Trombocitopenia nu apare precoce
Progresia bolii este de regulă spre LAM
Chemotaxia şi bactericidia PN este redusă
Boala are transmitere familială

## .6. Neuroblastomul (NB)

B are originea in celulele crestei neurale primare şi medularei suprarenaliene, ecum şi în ganglionii simpatici

### pidemiologie. Incidenţa

NB reprezintă 8-10% din neoplaziile copilului, fiind cea mai frecventă tumoră solidă a copilului, după tumorile SNC.
Anual apare un caz la 7.000 de naşteri vii.
Pe vârste NB 1 - 4 ani 75% şi 90% sub 10 ani.

NB se poate asocia cu :

neurofibromatoze

- boala HIRSCHPRUNG
- feocromocitomul familial
- sindromul fetal hidantoinic
- nesidioblastoza

Uneori NB involuează prin maturaţia celulelor spontane. Rar după nastere, se diagnostichează imediat prin metastazele placentare. Raportul B/F este de 1,2/1

## Histopatologie

Sunt 2 clasificări histologice : dintre care SHIMADA cu date privitor la histologia favorabilă şi nefavorabilă pe vârste.

| Prognostic | Histopatologie/vârstă |
|---|---|
| *favorabil* | stromă bogată la toate vârstele |
| shimada | stromă redusă 1,5 –5 ani diferenţiată MKP < 100 |
| *nefavorabil* | |
| shimada | stromă bogată, toate vârstele model nodular |
| | stromă puţină, vârstă > de 5 ani |
| | stromă puţină, vârsta 1,5-5 ani nediferenţiere |
| | stromă puţină < 1,5 ani MKT > 200 |

MKT: mitoză Kariohexis index (nr. de mitoze şi kariohexis pe 5.000 celule)

În forma sa tipică NB are o arhitectură lobulată. Lobulii tumorali sunt separaţi unii de alţii prin fine cloazonări de conjunctiv. Celulele tumorale sunt de talie mică, nucleul este rotund, dens şi de talie mică, citoplasma puţină cu prelungiri fibrilare mai mult sau mai puţin nete. Aceste celule sunt adesea în rozete a cărui centru este ocupat de prelungiri citoplasmatice

## Sedii anatomice ale NB

NB este o tumoră a ţesutului nervos simpatic şi masa tumorală poate să se închidă de-a lungul căilor neuronale simpatice. Cele mai multe NB primare sunt în abdomen (75%) şi se prezintă ca mase abdominale asimptomatice. Metastazele sunt la diagnosticul NB la 75% din cazuri.

## Semne clinice

Clinica depinde de sediu :

1. cap şi gât :
   - masă unilaterală palpabilă, sindrom Horner (mioză, ptoză, enoftalmie, anhidroză)

2. orbită şi ochi :
   - orbită cu hemoragie periorbitală
   - exoftalmie, mase palpabile supraorbitare, echimoze, edem al pleoapelor, ptoză, dezvoltare cerebrală, edem papilar, hemoragie retiniană, atrofie optică, pareze ale muşchiului drept extern şi strabism
   - simptomul cervical, heterocromie iris, anizocorie, sindrom Horner
   - opsoclonii (sindrom de dans ocular)
3. torace :
   - torace superior cu tumoră, dispnee, infecţie pulmonară, disfagie, compresie limfatică, sindrom Horner
   - torace inferior tumoră în general asimptomatică
4. abdomen :
   - anorexie, vărsături, dureri abdominale, masă palpabilă, metastaze hepatice, hepatomegalie cu detresă respiratorie la nou născut
5. pelvis :
   - constipaţie, retenţie urinară, masă presacrală palpabilă prin tuşeu rectal
6. paraspinal :
   - localizare spate, dureri membru superior, dureri extremităţi inferioare, hipotonie, atrofie musculară, areflexe sau hiperreflexe în membre inferioare, paraplegie, scolioza disfuncţii vezico-rectale
7. adenomegalii :
8. osos : dureri membre, iritabilitate copil mic, asociate metastaze
9. pulmonar : rar primar 0,7%
10. cerebral : rare metastaze

Semne nespecifice : letargie, anorexie, paloare, deficit pulmonar, dureri abdominale, iritabilitate

## Manifestări paraneoplazice

1. semne şi simptome prin excesul de catecolamine (VMA/HVA) : atacuri repetate de sudoraţie, paloare, cefalee, palpitaţii şi HTA
2. semne şi simptome prin VIP (vasointestinal peptid),diaree intratabilă, distensie abdominală, hipokaliemie (prin secreţie de VIP)
3. encefalopatia mioclonică acută : mişcări musculare în toate direcţiile necoordonate
4. Tratamentul : dexametazonă 0,9mg/kg/zi p.o
   γ globuline i.v. 150mg/kg/zi 4-5 zile
   Chimioterapie

NEUROBLASTOMUL NEONATAL

NB la nou născut se prezintă :

- noduli subcutanaţi palizi prin descărcare de catecolamine
- metastaze hepatice cu sau fără detresă respiratorie
- interesare medulară
- hemoragii în suprarenala cu tumoră
- hidrops fetal sau aspect de eritroblastoză
- stadiul 4S

Ultrasonografia prenatală în NB, masa abdominală + catecolamine urinare crescute

## Laborator

- Investigaţii hematologice : centrale şi periferice
- Biochimie : LDH crescut, enolază specifică neuronală crescută, feritina crescută
- probe inflamatorii, teste hepatice, renale, AVM urinar crescut (peste 5 mg/l min. 24 h), AHVγ/creatinină urinară > 10-30
- AVM(γ)/mg creatinină urinară > 7-20
- Alte examene genetice şi de biologie moleculară : negangliozit G02, index DNA, deleţia crs1p, expresia oncogenă N-myc
- Imagistică : torace : radiografii faţă profil, urocistografie, ecografii, CT, RMN, scintigrafii osoase cu MIBG,, 99 Tc scan

## Diagnostic pozitiv

1. aspectul histologic la microscopia optică cert (fie şi cu imunohistologie sau nu, microscopie electronică) şi creşterea în urină a catecolaminelor urinare/AVM, HVA, dopamina, sau
2. medulograma conţine celule tumorale (sinciţii, rozete sau imunocitologie pozitiv) şi prezenţă de catecolemine urinare sporite. Este necesar însă a stabili riscul (mic, intermediar, mare) pe unele criterii.

## Stadializare

| |
|---|
| St.1 : Tumora de organ de origine structurală |
| St.2. : Tumora extinsă la organ sau structura de origine, dar nu depăşeşte linia mediană. Ganglionii ipsilaterali pot fi afectaţi |
| St.3 : Tumora extinsă peste linia mediană, ganglionii bilaterali pot fi afectaţi |
| St.4 NB extins la schelet, măduvă, părţi moi şi la distanţă |
| St.4S : Idem fără afectarea scheletului |

## Tratament

### Chirurgia

- rol bioptic
- apreciază stadiul bolii
- excizia tumorii cât mai largă (excepţie st.4S)
- apreciaza răspunsul la chimioterapie
- dacă-i posibil exereza fără reziduu

### Radioterapia – opţional

- când NB progresează cu chimio/chirurgie
- biologie nefavorabilă după chimioterapie
- răspuns, control după 3 luni de terapie iniţială

### Chimioterapie

- Cura OPEC : Vincristina, Cisplat, Etoposid, Carboplatin
- Cura OJEC : Vincristina, Cyclofosfamida, Etoposid, Carboplatin
- Terapia de salvare Cyclo+Topotecan

NB cu aspect de haltere si de compresia cordoanelor spinale 40/Gy/ radiere+ dexametazona

Chirurgie neurologică, laminectonie, chimioterapie, doze mari Dexametazona 1-2mg/kgc si chimioterapie primara duce la 85% cazuri la raspuns.

## Prognostic

- Favorabil :
  - Histologie favorabilă
  - Vârsta sub 2 ani
  - Enolaza (normal 1-100ng/ml >abdominal> 100ng/ml)
  - Feritina (normal 0-150ng/ml>anormal >150ng/ml)
  - AVM/AHV>1
  - St. I, II, sau 4S> III, IV
  - Sediul primar al tumorii : gât sau mediastin posterior sau pelvis>abdomen primar
  - MYCN gen amplificare : 1 MYCN copie >peste 1 copie MYCN

- LDH -1500μ/ml—înalt peste 1500
- Cromozomul 1p asociat cu supravetuire mica

## 3.7. Histiocitoza Langerhans

### Epidemiologie

Incidenţa anuală a HCL este de 4-5,4 la 1 milion de copii cu vârste < 15 ani. Boala prezintă un vârf de incidenţă între primul şi al doilea an de viaţă, mai frecvent la băieţi (M/F=2/1). Nu este recunoscută o transmitere familială, deşi boala este semnalată la gemeni.

Termenul de histocitoza Langerhans (HCL) reprezintă o dereglare a proliferării sistemului fagocitar macrofagic, încă insuficient precizată etiologic, cu expresie sub forma unor diverse sindroame clinice de severitate. Ele sunt reunite prin prezenta comună a celulei Langerhans, celula cu anumite caracteristici ultrastructurale şi imunologice.

În 1987 Societatea Internaţională de Histiocitoză a propus o clasificare a histiocitozei copilului :

a. clasa I – histocitoza cu celule Langerhans
b. clasa II – limfohistocitoza hemofagocitară, alta decât histiocitoza Langerhans
c. clasa III – bolile histocitare maligne – leucemie monocitară acută, histiocitoza malignă, sarcomul histocitar. Din punct de vedere clinic histiocitozele pot fi diferenţiate cu dificultate unele de altele fiind necesar un examen histopatologic diagnostic complet.

Prezenţa şi identificarea celulei Langerhans necesită demonstrarea granulelor Birbeck în citoplasmă, cu ajutorul microscopului electronic, care sunt corpusculi în rachetă sau bastonaşe cu rol încă puţin definit în metabolismul celular.

Prezenta antigenului de suprafaţa CD 1 este util.

**Clasificarea histiocitozelor la copil**

| Clasa I | Clasa II | Clasa III |
|---|---|---|
| BOLI ASOCIATE | | |
| Histiocitoza Langerhans* | Infecţie asociată cu sindromul hemofagocitar (IAHS) ; leucemie acută monocitară limfohistiocitoză eritrofagocitară familială (FEL) ; grupate împreună cu : limfohistiocitoza hemofagocitară | Histiocitoză familiala malignă<br><br>limfomul histiocitic „adevărat” |

| | | |
|---|---|---|
| CARACTERISTICELE CELULARE LEZIONALE : | | |
| Celule Langerhans cu nuclei clivaţi şi granule Birbeck celule în microscopia electronică, cu antigenele de suprafaţă ce includ : S100 şi CD1a ; celule mixte cu proporţii variate de eozinofile ; uneori : celule gigante multinucleate | Morfologie normală cu macrofagi cu eritrofagocitoză importantă ; procesul afectează întreg sistemul reticuloendotelial | Celule maligne cu caractere de macrofage sau dendritice sau precursorii lor ; proces localizat sau sistemic |
| MECANISMELE FIZIOPATOLOGICE ÎN HISTIOCITOZĂ | | |
| Stimulare imunologică de către un antigen normal-celulă procesoare de antigen--celulă Langerhans = proces necontrolat | Reacţie histiocitară secundară unei stimulări antigenice necunoscute (FEL) sau de către un proces infecţios (IAHS) cu eritrofagocitoză reflectând un posibil antigen absorbit pe eritrocite sau activarea macrofagului prin exces de producţie de limfokine datorată imunoreglării anormale | Neoplazie ; proliferare clonală autonomă necontrolată |

* Cunoscută anterior sub numele de histiocitoză X şi sindroamele asociate : granulom eozinofil, boala Hans Schuller-Christian şi boala Letterer-Siwe.

## Fiziopatologie

HCL este caracterizat de proliferarea de celule dentritice ce poate atinge toate ţesuturile în care sunt prezente celulele sistemului reticulo-endotelial : piele (celule Langerhans,) os (osteoclaste), ficat (celule Kupffer), encefalul (microglie), sânge (monocite), plămân (macrofagul alveolar), splina, timus, ganglionii limfatici, ţesutul conjunctiv, măduva hematopoetica. Etiologia rămâne în continuarea necunoscută.

Au fost elaborate mai multe ipoteze (genetica, infecţioasă, imunologică proliferarea clonală) care încearcă să explice mecanismul de proliferarea a celulelor dendritice în diferite sedii. Aceste ipoteze sunt susţinute de diferite argumente biologice, imunologice şi genetice.

## Histopatologie

Cadrul anatomopatologic este caracterizat de prezenţa unei infiltraţii nodulare sau difuze de histiocite împreună cu un număr variabil de eozinofile, plasmocite, limfocite. Celulele Langerhans fac parte constantă din tabloul bolii şi identificarea acestora

CARACTERISTICELE CELULARE LEZIONALE:

| | | |
|---|---|---|
| Celule Langerhans cu nuclei clivaţi şi granule Birbeck celule în microscopia electronică, cu antigenele de suprafaţă ce includ: S100 şi CD1a; celule mixte cu proporţii variate de eozinofile; uneori: celule gigante multinucleate | Morfologie normală cu macrofagi cu eritrofagocitoză importantă; procesul afectează întreg sistemul reticuloendotelial | Celule maligne cu caractere de macrofage sau dendritice sau precursorii lor; proces localizat sau sistemic |

MECANISMELE FIZIOPATOLOGICE ÎN HISTIOCITOZĂ

| | | |
|---|---|---|
| Stimulare imunologică de către un antigen normal-celulă procesoare de antigen--celulă Langerhans = proces necontrolat | Reacţie histiocitară secundară unei stimulări antigenice necunoscute (FEL) sau de către un proces infecţios (IAHS) cu eritrofagocitoză reflectând un posibil antigen absorbit pe eritrocite sau activarea macrofagului prin exces de producţie de limfokine datorată imunoreglării anormale | Neoplazie; proliferare clonală autonomă necontrolată |

* Cunoscută anterior sub numele de histiocitoză X şi sindroamele asociate: granulom eozinofil, boala Hans Schuller-Christian şi boala Letterer-Siwe.

## Fiziopatologie

HCL este caracterizat de proliferarea de celule dentritice ce poate atinge toate ţesuturile în care sunt prezente celulele sistemului reticulo-endotelial: piele (celule Langerhans,) os (osteoclaste), ficat (celule Kupffer), encefalul (microglie), sânge (monocite), plămân (macrofagul alveolar), splina, timus, ganglionii limfatici, ţesutul conjunctiv, măduva hematopoetica. Etiologia rămâne în continuarea necunoscută.

Au fost elaborate mai multe ipoteze (genetica, infecţioasă, imunologică proliferarea clonală) care încearcă să explice mecanismul de proliferarea a celulelor dendritice în diferite sedii. Aceste ipoteze sunt susţinute de diferite argumente biologice, imunologice şi genetice.

## Histopatologie

Cadrul anatomopatologic este caracterizat de prezenţa unei infiltraţii nodulare sau difuze de histiocite împreună cu un număr variabil de eozinofile, plasmocite, limfocite. Celulele Langerhans fac parte constantă din tabloul bolii şi identificarea acestora

permite stabilirea diagnosticului. Aceste celulele sunt histocite dendritice prezente normal în epiderm şi derm cu origine medulară.

La microscopul optic apar ca elemente mononucleate, cu contururi bine definite, cu citoplasma omogenă, conţinând vacuole sau granule cu nucleu dinţat sau polilobat. Recunoaşterea acestora poate fi dificilă în absenţa microscopiei electronice, numai identificarea granulelor Bierbeck permiţând identificarea celulei Langerhans şi precizarea diagnosticului de certitudine. Celula prezintă caracteristici antigenice particulare precum: exprima antigenul de suprafaţă CD1, proteina S100, ATP-aza şi α-monosidoză.

## Diagnosticul clinic

HCL prezintă o amplă variabilitate clinică şi poate interesa unul sau mai multe organe. La copii cu vârste sub un an HCL se manifestă ca o boala sistemică cu: febra, reducerea creşterii, şi compromiterea organelor vitale (plămân, ficat, măduva hematopoietică) asociată cu mortalitate crescută.

La copii mai mari şi la adultul tânăr se poate prezenta ca boală localizată la un singur organ, în general osul (în formă sau poliostică) şi cu evoluţie caracterizată de remisiuni spontane în general foarte favorabila.

Se disting trei sindroame principale clinice în relaţie cu vârsta de debut şi localizarea bolii: granulomul eozinofil, boala Hans-Schuller-Christian (H-S-C) şi boala Letterer-Siwe.

Granulomul eozinofil prezintă forma cea mai benignă de histocitoză şi afectează numai copii mai mari, cu un vârf de incidenţă între 5 şi 10 ani de viaţă. În majoritatea cazurilor se manifestă ca o boală exclusiv scheletică, de multe ori cu o singură leziune litică la nivelul cutiei craniene. Evoluţia clinică poate persista perioade lungi de timp asimptomatic şi diagnosticul rămâne ocazional cu ocazia unei radiografii.

Sindromul cel mai frecvent este reprezentat *de durere* la nivelul organului afectat la care se poate asocia tumefacţia şi impotenta funcţională. Cadranul clinic este în relaţie cu sediul localizării. Interesarea cavităţii orbitare poate determină *proptoza*, leziunea la nivelul osului temporal, determină simptome de *otita medie cronică* sau de *abces mastoidian*, leziuni la nivelul rahisului cu semne neurologice (de exemplu paraplegie) sau leziuni osoase mandibulare cu pierderea dinţilor („dinţi plutitori"). Aspectul radiologic poate fi patognomonic (vertebra plana) dar adesea simulează leziunile beningne (chist dentar, osteomielită) sau maligne (sarcom Ewing). Evoluţia leziunilor osoase este foarte variabilă, putând rămâne neschimbate ani de zile, regresând spontan sau prezentând o evoluţie distructivă.

*Granulomul eozinofil* interesează rar pielea (*rash* cutanat similar cu cel seboreic) sau de ţesuturi moi.

Forma cunoscuta ca boala Hans-Schuller-Cristian prezintă aspecte diseminate ale bolii-leziuni granulomatoase multifocale (leziuni litice multiple), cu diabet insipid

prin infiltraţia hipotalamusului şi exoftalmie, confirmând triada patognomonică (exoftalmie, diabet insipid şi leziuni osoase). Boala HSC reprezintă forma diseminata cronică (mai puţin de 10% cazuri), cu debut la vârste cuprinse între 2 şi 4 ani.

Forma numită boala Letterer-Siwe este expresia formei *diseminate acute*. Boala este mai frecventă la copii < 2 ani mai ales în primul an şi este caracterizată în general de o simptomatologie nespecifică cu febră, pierdere progresivă ponderală, iritabilitate, letargie la care se asociază adenopatia, hepatosplenomegalie, anemia, şi pancitopenia.

Caracteristice sunt prezenţa leziunilor cutanate *exemato-seboreice* sau papule infiltrative. Pot exista şi interesări ale mucoasei orale şi a tractului gastrointestinal (gingivo-stomatita şi enterita), infiltrarea conductului auditiv extern (otalgie şi otoree), compromiterea parenchimului hepatic (hipoproteinemia, ascita, icter), pulmonar (dispnee, cianoză, tuse, pneuomotorax) şi infiltraţia difuză a măduvei osoase.

Prognosticul este foarte sever.

## Laborator

*Examenele hematologice* cuprind: hemoleucograma completă,

- Biochimic: testele inflamatorii, teste funcţionale hepatice: TGO, TGP, bilirubina, fosfataza alcalină, proteinele totale, albumina, electroforeza proteinelor
- teste de coagulare: PT, PTT, fibrinogen

Densitatea urinară este necesară pentru prezenta diabetului insipid.

*Radiografia toracică* este necesară în cazul interesării parenchimului pulmonar. Aspectele radiologice pot fi diverse: reducerea transparentei câmpurilor pulmonare, opacităţi nodulare diseminate, fibroza progresivă. Adeseori poate surveni prezenţa unei infecţii oportuniste (pulmonita alveolară sau interstiţială).

Radiografia – localizările ce interesează cutia craniană sunt tipice (leziunea osteolitică în „matriţă"), în timp ce leziunile localizate în oasele lungi se localizează diafizar, cu aspect litic, cu prezenta uneori a unei reacţii periosteale. Interesarea vertebrală îmbracă adesea forma imaginii caracteristice radiologice de vertebra plana.

Examenele computer tomografic (CT) sau imagistic în rezonanţă magnetică (IRM) sunt indicate pentru dovedirea extensiei leziunilor mastoidiene retroorbitare şi mai ales vertebrale datorită riscului de compresiune epidurală. Examenul IRM al encefalului este indicat mai ales la pacienţii cu diabet insipid, când sunt evidenţiate anomalii de semnal al pedunculului hipofizar.

Scintigrafia osoasă este indispensabilă pentru diagnosticul leziunilor fără semne clinice evidente sau numai suspecte la examenul radiologic.

## Diagnostic

Se bazează pe aspectul clinic deja menţionat dar care trebuie confirmat prin prelevarea bioptică a leziunii cu pozitivitatea corpilor Birbeck şi a CD1. Înaintea începerii tratamentului este necesară precizarea extensiei bolii.

## Stadializare

În sinteza se pot distinge 3 grupe de HCL :

- boala unifocală
- boala multifocală fără disfuncţie organelor
- boala multifocală cu disfuncţie de organ

În clasificarea clinică a histiocitozei cu celule Langerhans propusă de Lahey se atribuie câte un punct fiecăreia din următoarele manifestări clinice :

- erupţie cutanată
- insuficienţa hepatică
- deficit respirator
- leziuni osoase
- deficit hipofizar
- anemie şi /sau leucopenie
- trombocitemia

**Sistemul clinic de stadializare Lahey pentru histocitoza Langerhans**

| | Variabila | Puncte |
|---|---|---|
| Vârsta la momentul prezentării | >2 ani | 0 |
| | <2 ani | 1 |
| numărul organelor implicate | <4 | 0 |
| | >4 | 1 |
| prezenţa disfuncţiei de organ | | |
| nu 0 da 1 | | |
| Stadiul | | Total puncte |
| I | | 0 |
| II | | 1 |
| III | | 2 |
| IV | | 3 |

## Diagnosticul diferenţial

Diagnosticul diferenţial al HCL se poate face o multitudine de situaţii patologice de natură infecţioasă sau neoplazică.

- Unele leziuni scheletice unice se pot prezenta într-un context asemănător unei osteomielite acute, chist osteogenic, osteosarcom sau a unui sarcom Ewing.
- În formele cu interesare sistemică şi a măduvei osoase se poate face diagnosticul diferenţial cu formele leucemice, neuroblastomul metastazat, limfomul leucemizat.
- Leziunile cutanate pot fi confundate cu exemele atopice, dacă interesează pielea capului sau cu psoriazisul dacă interesarea alte segmente ale corpului, rar cu purpura trombocitopenică
- Protruzia oculară din histiocitoza Hand Schuller Christian trebuie să fie diferenţiată de cloroma din leucemii, retinoblastomul bilateral, neuroblastomul metastatic
- Leziunile coloanei trebuie diferenţiate de fracturi, morbul Pott, boala Sheuermann.

## Prognostic

Din punct de vedere prognostic factorii care implică un prognostic nefavorabil sunt :

a. vârsta 2 ani (mai ales la 6 luni)
b. disfuncţia de organ (pulmon, ficat sau maduvă)
c. lipsa de răspuns la tratamentul iniţial

| Număr de organe | Mortalitate % |
|---|---|
| 1-2 | 0 |
| 3-4 | 35 |
| 5-6 | 60 |
| 7-8 | 100 |

Copii ce prezintă aceşti factori nefavorabili constituie 15% cazuri.

Pacienţii cu boala localizată prezintă un prognostic favorabil optim şi pot determină o remisiune spontană. Pacienţii cu boala plurifocală prezintă ratele de mortalitate indicate în tabelul de mai sus.

## Tratament

Deşi HCL este o boala monoclonală nu este clar dacă aceasta reprezintă un proces malign.

Din acest motiv, tratamentul HCL prezintă numeroase controverse.

Pentru leziunile osoase solitare se poate proceda la :

- chiuretaj chirurgical
- steroizi intralezional (metilprednisolon acetat 40mg/ml 1-4 ml)
- tratament cu steroizi sistemici
- RT (150cGy/zi x 4) este rezervată pentru leziunile inaccesibile tratamentului intralezional cu steroizi sau în leziunile cu potențial de a compromite structurile vitale (nerv optic, măduvă)
- Leziunile cutanate localizate se tratează prin aplicarea de steroizi cutanați, administrarea de steroizi sistemici

În boala cutanată severă sau refractară la tratament se recomandă :

- Psoralen și iradiere cu UV
- RT cu electroni
- Thalidomida
- Izotretinoin
- IFN
- Ciclosporina
- Etoposid

Boala sistemică va fi tratată chimioterapic. Citostaticele mai frecvent utilizate sunt cele prezentate mai jos :

- Metotrexat (MTX) 15 mg/m$^2$ /săptămână p.o.
- 6 Mercaptopurina ; 2,5 mg/kgc/zi p.o. și 50mg/m$^2$/zi p.o.
- Ciclosporina 400mg/m$^2$ i.v. alternativ săptămânal
- Vincristina (VCR) 1.4mg/m$^2$ la fiecare 2 săptămâni
- VLB 4mg/m$^2$ i.v. la fiecare 2 săptămâni
- Etoposid (VP-16) 100-150mg/m$^2$ i.v. la fiecare 2 săptămâni
- Doxorubicină (ADR) 40mg/m$^2$ i.v. la fiecare 2 săptămâni

Tratamentul chimioterapic este urmat în genere 6-12 luni.

## Efecte tardive

Complicații la distanță pot fi prezente la circa 50% din pacienții vindecați. Acestea cuprind : dismetria articulațiilor, asimetrii toracice, dezvoltarea celei de a două neoplazii după chimioterapie, tulburări de creștere, diabetul insipid, etc.

# Bibliografie

1. Blaney SM, Kun LE, Hunter J, et al. Tumors of the central nervous system. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds. *Principles and practice of pediatric oncology*. 5th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins 2006 : 786-864.
2. Ciofu E, Ciofu C, *Esentialul in pediatrie*, Ed Med Amalteea, Buc 2002, pag 458-473.
3. Kaddan-Lotick NS, Worth LL, Bleyer A, Cairo MS, Bradley BM, Alter J, Kuttesch J, Arndt CAS, Hertzog CE, Ladisch S. Cancer and benign tumors. (Part XXI). In Beherman K, Stanton J (eds): *Nelson Textbook of pediatrics*. 18th edition, Saunders Elsevier, Philadelphia 2007 : 2097-2162.
4. Lanzkowsky Ph, ed. *Manual of pediatric hematology and oncology*. 4th ed. San Diego: San Diego Academic Press, 2005, PAG 415-561.
5. Miron I, Neoplaziile copilului In Miron L,Ingrith Miron (eds)- *Oncologie clinică*, Editura „*Egal*" Iaşi Bacău, 2001 : 1056-1217.
6. Miron I, Hemato-oncologie pediatrică. În Miron L. Ingrith Miron (eds) *Chimioterapia cancerului - Principii şi practică* . Editura Kolos Group Print & Publishing, Iaşi 2005 : 784-869.
7. Miron I, Îngrijirea pacientului pediatric cu cancer. Miron L, E. Bild, Ingrith Miron, Şt. Curescu (eds). *Elemente de nursing in cancer*.Editura „ Gr. T. Popa" Iaşi 2006 : 127-139.
8. Miron I, Neonatalogie, UMF Iaşi, 1995, „Naoplaziile neonatale", pag. 130-137.
9. Tansanu I, sub redacţia, Boli hematologice si oncologice pediatrice pag 309-334 şi 336-355 in *Pediatrie vol I*, Curs Universitatea de Medicina şi Farmacie Iaşi, Chisinau 1995.
10. Ţurcanu L, Şerban M. *Boala Hodgkin în Hematologia pediatrică*. Bucureşti : Editura Centrală Industrială de Medicamente şi Cosmetice, 1986.

# Partea a II-a. NEFROLOGIE



Capitolul 1

# METODE DE EXPLORARE A APARATULUI RENO-URINAR

Mihaela Munteanu

## Evaluarea funcției renale

Rinichiul este un organ extrem de bine vascularizat, care primeşte, în orice moment, aproximativ 25 % din debitul cardiac. Fiecare rinichi are aproximativ 1 milion de nefroni, care se dezvoltă la fetus în timp de 35 săptămâni de sarcină. Fiecare nefron constă într-o unitate de filtrare, (glomerul) şi un tubul care conduce şi modifică compoziţie ultrafiltratului glomerular. Astfel, ultrafiltrarea plasmei este elementul primar şi esenţial în formarea urinei, iar integritatea funcţiei tubulare este la fel de importantă în modelarea constituţiei finale a urinei şi în păstrarea homeostaziei mediului intern. Funcţia renală normală este caracterizată prin trei atribute esenţiale : ultrafiltrarea glomerulară, reabsorbţia tubulară a solviţilor filtraţi şi a apei, secreţia tubulară a ionilor organici şi anorganici.

În cele ce urmează vor fi prezentate principalele tehnici şi teste de laborator folosite pentru evaluarea funcţiei renale.

Funcţia renală poate fi evaluată prin câteva teste de laborator (tabel nr. 1).

Primul pas pentru o asemenea evaluare îl reprezintă o analiză completă a urinei, *incluzand si* examinarea sedimentului urinar. Determinarea ureei serice şi a creatininei sunt testele de laborator cele mai utilizate în practică pentru estimarea generală a funcţiei renale. Cu toată inerenta limită pe care o au, aceste două teste oferă o estimare rezonabilă a ratei de filtrare glomerulară.

TABELUL 1

**Teste de laborator utilizate pentru evaluarea funcţiei renale la copil**

| **Funcţia glomerulară** | **Funcţia tubulară** | **Funcţia hormonală** |
|---|---|---|
| uree<br>creatinină<br>Clearance creatinină | *Metabolismul apei*<br>Densitate urinară<br>Osmolalitate urinară<br>Capacitatea max. de concentrare a urinei | *Eritropoetina*<br>Hematocrit<br>Nr. eritrocite<br><br>*Vitamina D* |
| | *Metabolismul acido-bazic*<br>pH urinar<br>Excreţia acidă titrabilă urinară<br>Excreţia de amoniu urinară<br>Excreţia fracţionată de bicarbonat<br>nivelul bicarbonatului seric | Calciul seric<br>Conc serică a $1,25\text{-}(OH)_2D_3$ |

## Creatinina serică

Creatinina este un produs al creatinei şi al metabolismului fosfocreatinei şi este sintetizată, predominant, în muşchii scheletici. O minoră contribuţie la nivelul seric de creatinină îl reprezintă sinteza de la nivelul ficatului, pancreasului şi rinichilor. Creatinina este excretată exclusiv la nivel renal, în principal prin procesul de filtrare glomerulară şi nesemnificativ prin secreţie tubulară.

Valoarea normală a creatininei serice variază cu vârsta, fiind mică la naştere şi creşte odată cu sporirea masei musculare (tabel nr.2)

TABELUL 2

**Valoarea serică normală a creatininei în funcţie de vârstă**

| Vârsta (ani) | Fete | Băieţi |
|---|---|---|
| 1 | 0,35±0,05 | 0,41±0,10 |
| 2 | 0,45±0,07 | 0,43±0,12 |
| 3 | 0,42±0,08 | 0,46±0,11 |
| 4 | 0,47±0,12 | 0,45±0,11 |
| 5 | 0,46±0,11 | 0,50±0,11 |
| 6 | 0,48±0,11 | 0,52±0,12 |
| 7 | 0,53±0,12 | 0,54±0,14 |
| 8 | 0,53±0,11 | 0,57±0,16 |
| 9 | 0,55±0,11 | 0,59±0,16 |

| Vârsta (ani) | Fete | Băieţi |
|---|---|---|
| 10 | 0,55±0,13 | 0,61±0,22 |
| 11 | 0,60±0,13 | 0,62±0,14 |
| 12 | 0,59±0,13 | 0,65±0,16 |
| 13 | 0,62±0,14 | 0,68±0,21 |
| 14 | 0,65±0,13 | 0,72±0,24 |
| 15 | 0,67±0,22 | 0,76±0,22 |
| 16 | 0,65±0,15 | 0,74±0,23 |
| 17 | 0,70±0,20 | 0,80±0,18 |
| 18-20 | 0,72±0,19 | 0,91±0,17 |

(Schwartz GJ, Haycock GB, Spitzer A, Plasma creatinine and ureea concentration in childre: normal value for age and sex. *J Pediatr* 1976; 88: 828)

Calcularea fracţiei de filatrare glomerulară (GRF) se poate face după mai multe metode. Cea mai folosită în practică este metoda calculării după formula Schwartz:

$$GRF = \frac{k \times T\,(cm)}{S_{Cr}}\,(mL/min/1,73m^2)$$

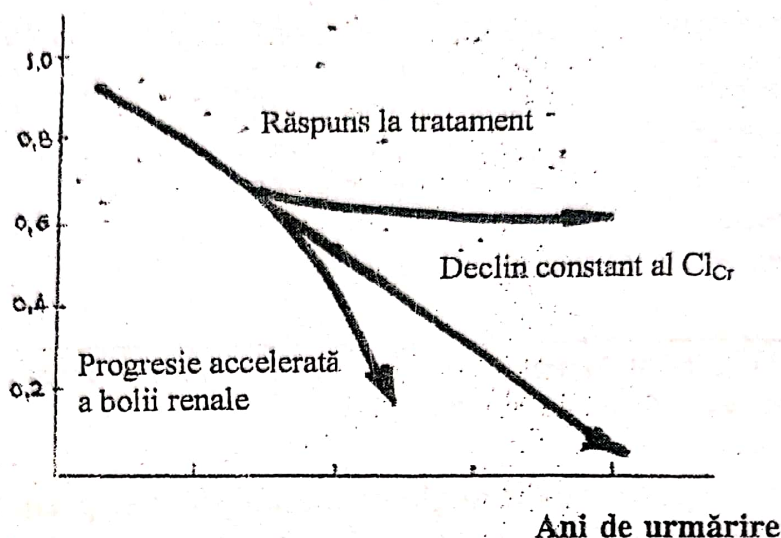
unde k este o constantă de proporţonalitate, variabilă cu vârsta (tabel nr.3), T este talia exprimată în cm, $S_{Cr}$ este valoarea creatininei serice, expimată în mg/dL.

TABELUL 3

**Valoarea constantei k utilizată în evaluarea GRF**

| Grupul de vârstă | Constanta k |
|---|---|
| 0 (nou născut la termen) – 12 luni | 0,45 |
| 1 -13 ani | 0,55 |
| 13-21 ani – M | 0,7 |
| 13-21 ani – F | 0,57 |

Urmărirea raportului $1/S_{Cr}$ la un pacient cu afecţiune renală cronică poate oferi o imagine despre progresia deteriorării funcţiei renale, în funcţie de aspectul curbei obţinute (Fig. nr. 1)




(*după* Sullivan LP, Grantham JJ, *Pshysiology of the kidney*, Filadelphia, Lea &Fibiger, 1982, p. 53)

**Fig nr 1.** Urmărirea declinului funcţiei renale utilizând raportul $1/S_{Cr}$

Clearance-ul de creatinină este un bun indicator al GRF dar determinarea acestuia este greoaie, şi suspusă erorilor. Metoda presupune o corectă colectare a urinei în 24 ore şi dozarea corectă a creatininei în urina şi ser.

$$\text{Cl Cr}\,(\text{ml/min}/1,73\text{m}^2) = \frac{U_{cr}\,(\text{mg/dL}) \times V(\text{mL}) \times 1,73}{P_{cr}\,(\text{mg/dL}) \times 1440 \times SA\,(\text{m}^2)}$$

1440 este timpul în minute în care s-a colecta urina (24ore x 60 minute).

## Alte metode de estimare a GRF

Metoda radionucleară. Această metodă, care utilizează un izotop radioactiv, este de un interes în creştere pentru determinarea GRF la copil. Radioizotopii care îndeplinesc criteriile necesare utilizării pentru clearance, accesibili în practică, sunt: $^{99m}$Tc-dietylentriaminepentacetic acid ($^{99m}$Tc-DTPA), $^{125}$I-iothalamate, $^{51}$Cr-dietylentriaminetetraacetic ($^{51}$Cr-EDTA).

## Valori normale ale GRF

Fracţia filtrării glomerulare este semnificativ scăzută la nou născut faţă de copilul mare sau adult. La nou născutul prematur, GRF are o valoare şi mai mică decât a nou născutului la termen. Valorile normale ale GRF sunt redate în tabelul nr. 4

TABELUL 4
**Valorile normale ale GRF la copil**

| Vârsta | GRF mL/min/1,73m² |
|---|---|
| Naştere | 20,8 ± 1,9 |
| 1 săpt. | 46,6 ± 5,2 |
| 3-5 săpt. | 60,1 ± 4,6 |
| 6-9 săpt. | 67,5 ± 6,5 |
| 3-6 luni | 73,8 ± 7,2 |
| 6 luni – 1 an | 93,7 ± 14,0 |
| 1-2 ani | 99,1 ± 18,7 |
| 2-5 ani | 126,5 ± 24,0 |
| 5-15 ani | 116,7 ± 20,2 |

## Teste de evaluare a funcţiei tubulare

Tubii renali exercită o serie de funcţii importante care sunt esenţiale pentru menţinerea unei balanţe normale a lichidelor, electroliţilor şi echilibrul acido-bazic.

### Capacitatea de concentrare a urinei

Capacitatea rinichiului de a concentra urina se poate atesta prin determinarea densităţii specifice a urinei, sau osmolalitatea acesteia.

Osmolalitatea urinară este o metodă mai precisă în aprecierea capacităţii de concentrarea a rinichiului decât determinarea densităţii urinare. Aceasta din urmă poate fi influenţată de prezenţa unei cantităţi mari de proteine în urină (aşa cum este cazul sindromului nefrotic, de ex). Alte cauze de eroare la determinarea densităţii specifice le reprezintă glucozuria, unele medicamente, substanţele de contrast.

– *Osmolalitatea urinară* se referă la numărul de molecule active osmotic din solviţii aflaţi într-o unitate de soluţie şi sunt reprezentaţi ca mosmol/L apă. Determinarea osmolalităţii necesită un echipament sofisticat încât nu este de uz curent în practică. Există, însă, o formulă care aproximează acceptabil osmolalitatea :

$$\text{Osmolalitatea urinară} = (\text{densitatea} - 1.000) \times 40,000$$

Capacitatea de concentrare a rinichiului este afectată la pacienţii cu insuficienţă renală cronică, precum şi în boli renale cu afectare primară tubulară şi interstiţială (pielonefrită, sicklemie, nefrite interstiţiale, necroza tubulară acută, nefropatie hipopotasemică, hipercalcemie). Alte situaţii ce afectează capacitatea de concentrare a

urinei sunt diabetul insipid central (insuficienţa secreţiei de hormon antidiuretic de către hipofiză) sau nefrogenic (tubii renali nu răspund la acţiunea vasopresinei).

– *Densitatea urinară* este definită ca raportul între greutatea unui volum de urină şi cea a unui acelaşi volum de apă distilată. Astfel aceasta reflectă, indirect, concentraţia de solviţi din urină.

Termeni :

- izostenuria – densitate constant mai mică de 1010
- hipostenuria – densitate mai mică de 1007

Ca metodă, în practică se foloseau urinometre (urodensitometre), dar acestea necesitau o cantitate mare de urină. În prezent, metodele moderne utilizează instrumente bazate pe măsurarea indicelui de refracţie a solviţilor. Astfel, un indice mare de refracţie va corespunde unei densităţi crescute şi invers.

### Funcţia tubulară de acidifiere

Pacienţii cu deficienţă a funcţiei de acidifiere prin defect tubular prezintă o acidoză metabolică hipercloremică specifică, care este asociată cu o „gaură anionică" anormală. La aceşti pacienţi se remarcă un pH urinar neobişnuit de mare ($>5,5$) în contextul unei acidoze metabolice.

Acidoza metabolică datorată pierderii de bicarbonat la alt nivel decât rinichiul (de ex. intestinul, în diaree) este însoţită de o excreţie crescută de amoniu în urină. În defectul tubular de acidifiere a urinei, acest lucru nu este posibil, încât, în ciuda acidozei metabolice hipercloremice, nivelul urinar de amoniu este scăzut. Aprecierea eliminării urinare de amoniu se poate face indirect calculând „gaura anionică" urinară :

$$\text{„gaura anionică"} = U_{Na} + U_K - U_{Cl}$$

În acidoza metabolică sistemică, cantitatea de anioni urinari (clorul) va fi mai mare decât suma cationilor (sodiul + potasiul), astfel încât valoarea finală va fi negativă. Acest lucru nu este posibil în acidozele tubulare, unde valoarea „găurii anionice" este pozitivă, traducând o excreţie scăzută de anioni în urină.

## Analize de urină

Analizele de urină sunt un ajutor valoros în evaluarea pacienţilor cu afecţiuni renale. Dincolo de tehnicile de laborator, teste rapide, orientative, au intrat în practica curentă. Acestea utilizează bandelete pentru teste biochimice sau cito-bacteriologice.

Utilizarea microscopului cu contrast de fază a început să fie tot mai largă pentru aprecierea morfologiei şi volumului hematiilor în unele situaţii de hematurie neîncadrate.

## Recoltarea urinei

Indiferent de tipul de analiză ce se intenţionează, urina este bine să se recolteze după toaleta organelor genitale externe.

Recoltarea întâmpină dificultăţi la pacientul care nu colaborează – sugar şi copil mic. La această categorie de pacienţi, recoltarea urinei impune utilizarea unor dispozitive colectoare.

– Pentru analize bacteriologice, urina trebuie colectată steril. Tehnica presupune, iniţial, toaleta riguroasă a organelor genitale externe, cu apa şi săpun : la fetiţe sensul va fi din faţă în spate, spre perineu, iar la băieţei, se va face, pe cât posibil, decalotarea glandului. O igienă defectuoasă duce la contaminarea probei şi rezultatul va fi eronat. Specimenul de urină va fi recoltat într-un recipient steril, din jetul mijlociu. Acest lucru este valabil pentru copilul mare, care colaborează. Pentru sugari, cel mai frecvent se folosesc pungi speciale, cu adeziv.

Puncţia suprapubiană este o metoda mai invazivă, rezervată nou născuţilor şi sugarilor până la 2 luni. Se practică numai de către medic.

Cateterismul vezical se acceptă numai în unele situaţii speciale.

## Analize biochimice

- pH-ul urinar – se determină pe urină proaspătă, cu bandelete indicatoare sau cu pH-metru
- proteinuria – este un indicator important pentru afecţiunile parenchimatoase. De regulă, determinarea calitativă la sumarul de urină, va trebui urmată de determinarea cantitativă, în toată urina colectată în 24 ore.
- hematuria – este o manifestare comună a multor afecţiuni renale. Identificarea hematiilor dismorfice, la examinarea cu microscopul cu contrast de fază, poate face distincţia între hematuria glomerulară faţă de cea nonglomerulară.
- glucoza (glucozuria) – prezentă în diabetul zaharat, defect de reabsorbţie a glucozei în tubul renal proximal (sindrom Fanconi), intoxicaţii cu metale grele, nefrite interstiţiale.

## Examinarea microscopică

Apreciază sedimentul urinar, celulele, cilindrii şi cristalele prezente în urină. Aspectul acestor cristale este specific, identificarea lor fiind de folos, uneori, în diagnosticul litiazelor.

# Explorarea radiologică a tractului urinar

Investigarea imagistică a rinichiului, în special ultrasonografia renală (ecografia) şi explorarea radioizotopică, este frecvent utilizată în practică nefrologică pediatrică. Tehnicile radiologice convenţionale, cu sau fără substanţă de contrast, vor fi utilizate în cazuri selectate.

## Tehnici convenţionale

### Uretrocistografia micţională retrogradă

Utilizează substanţă de contrast, introdusă în vezica urinară prin cateterizarea aseptică a uretrei. Substanţa de contrast, încălzită al 37⁰C, se introduce prin perfuzie, folosind gravitaţia, cu recipientul ridicat la aproximativ 1 m de planul mesei radiologice. Volumul aproximativ care se va infuza se poate calcula după formula :

$$V\ (mL) = 30\ [vârsta\ (ani)] + 2$$

Metoda oferă informaţii despre conturul vezical, prezenţa refluxului vezico--ureteral, şi anatomia uretrei.

Indicaţiile uretrocistografiei micţionale sunt : tulburări ale jetului urinar la băieţi, infecţii urinare la sugari sau recidivante la copilul sub 5 ani, descoperirea fortuită a unor anomalii ecografice renale (dilataţii pielocaliceale, uretrale, etc).

Complicaţiile uretrocitografiei sunt : infecţia retrogradă,perforaţia vezicii, răspuns vagal, cistită chimică.

Contraindicaţiile uretrocitografiei se referă la infecţia urinară acută.

### Urografia intravenoasă

Are indicaţii limitate, deoarece prezintă riscuri de reacţii anafilactice la substanţa de contrast iodată şi presupune un grad mai mare de iradiere. Oferă informaţii despre anatomia rinichiului şi a sistemului colector. Tehnic se realizează prin injectare intravenoasă a substanţei de contrast, iar radiografiile se efectuează seriat, înainte de injectare (pe gol) şi la intervale de 5, 10, 15, 30 minute. Timpul de explorare se poate prelungi la 1, 2 sau 24 ore, in cazul în care nu se obţine opacefierea unuia dintre rinichi. În primele 5 minute se va obţine vizualizarea sistemului colector renal, iar la 15 minute vor fi vizualizate ureterele şi vezica urinară.

Contraindicaţiile urografiei intravenoase sunt : alergii cunoscute la substanţe iodate, afectarea funcţiei renale (fiziologic, la nou născut, sau dobândită prin diferite afecţiuni).

## Ultrasonografia renală

Este cea mai larg utilizată metodă de explorare imagistică renală, deoarece se poate practica indiferent de starea pacientului şi de gradul de afectarea a funcţiei renale. De asemenea, este utilizată pentru reperajul necesar biopsiei renale. Este metoda de elecţie pentru diagnosticul calculilor renali (inclusiv a celor radiotransparenţi). De asemenea, poate identifica dilataţii ale sistemului colector urinar, anomalii structurale ale parenchimului renal (tumori, nefrocalcinoză, etc)

## Explorarea radioizotopică renală.

Evaluare tractului urinar prin tehnici radionucleare poate furniza informaţii atât despre funcţionalitate cât şi despre morfologie. Tehnica este relativ noninvazivă, nu expune la radiaţii, nu necesită pregătire specială (ca în cazul radiologiei clasice), reacţiile alergice sunt extrem de rare, interpretarea rezultatelor nu este influenţată de corpi străini (drenuri, etc). Aceste aspecte au drept consecinţă utilizarea pe scară tot mai largă a metodelor radioizotopice în nefrologia pediatrică.

Indicaţiile principale sunt :

- Evaluarea funcţiei renale
- Evaluarea şi îngrijirea : infecţiei urinare, malformaţiilor (ex hidronefroză), transplantul renal
- Detectarea refluxului vezicoureteral

Radiofarmaceuticele utilizate în explorarea renală au indicaţie precisă, furnizând o anume informaţie diagnostică şi leagă un izotop radioactiv, cel mai adesea $^{99m}$Tc şi mult mai rar $^{131}$I.

$^{99m}$Tc-DTPA (acid diethylenetriamin pentaacetic) este filtrat primar de către glomerul. Astfel, imaginile precoce vor furniza informaţii despre fluxul sanguin renal, iar imaginile captate intre 1 şi 3 minute vor furniza informaţii despre filtrarea glomerulară pentru fiecare rinichi. DTPA este folosit pentru a determina rata filtrării glomerulare (GRF), eventuala etiologie renovasculară a HTA, realizează o renograma cu diuretic la pacienţii cu hidronefroză, evaluează funcţie renală posttransplant. (fig.nr.2)

$^{99m}$Tc-DMSA (acid dimercaptosuccinic) se leagă de celulele corticale şi este excretat în urină doar într-un procent foarte mic. Acest lucru îl face a fi un excelent agent pentru evaluarea parenchimului renal fără a interfera cu activitatea pelvicaliceală. Imaginile obţinute pot identifica mici leziuni corticale cum sunt cele din pielonefrita acută (utilizare mai rară), cicatrici corticale, mase renale sau infarct renal. (fig.nr.3)

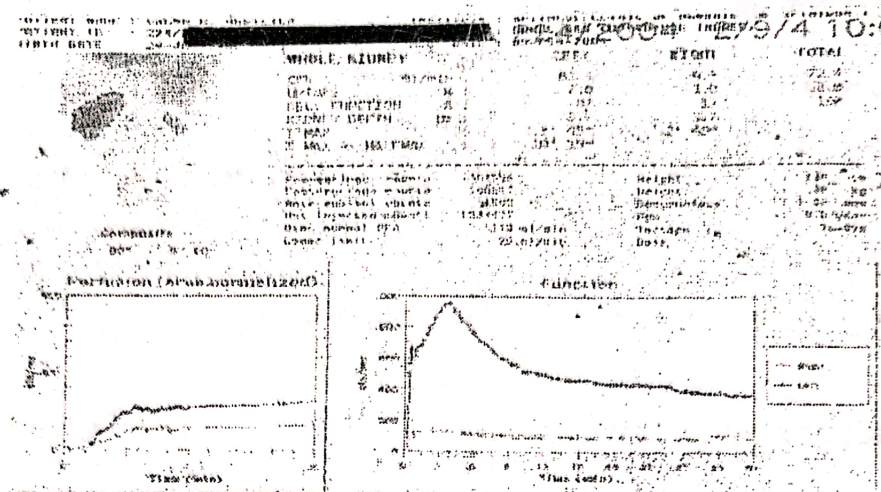



Fig.nr. 2. Evaluarea GRF folosind DTPA

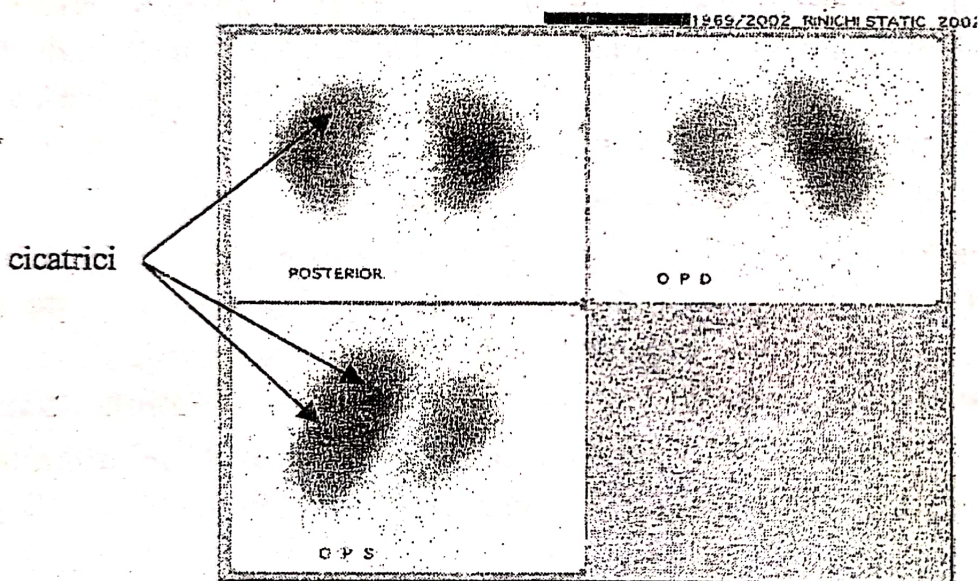



Fig.nr. 3. Aprecierea prezenţei de cicatrici corticale folosind DMSA

$^{99m}$Tc-GHA (glucoheptonat) combină caracteristicile DMSA şi DTPA. GHA este epurat prin combinarea dintre filtrarea glomerulară şi secreţia tubulară, oferind o imagine destul de bună a sistemului colector, ureterelor şi vezicii. În plus, aproximativ 20% din doza administrată rămâne legată de celulele corticale, oferind imagini tardive despre calitatea corticalei renale.

$^{131}$I-orthoiodohipurat (OIH) este un agent primar tubular. Este, de regulă, folosit pentru explorări la adult.

$^{99m}$Tc-MAG 3 (mercaptoacetyltriglycine) este un radiofarmaceutic mai nou, care este epurat prin secreţie tubulară. Combină proprietăţile fizice ale $^{99m}$Tc cu cele biologice ale OIH. Este folosit mai ales pentru renografia cu diuretic, în locul DTPA. Este, de asemenea, cel mai bun agent pentru evaluarea funcţiei rinichiului transplantat şi pentru explorarea pacienţilor cu hipertensiune.

## Investigarea histopatologică a rinichiului

Puncţia biopsie renală (PBR) se practică în vederea recoltării unui mic fragment de parenchim renal ce va fi examinat microscopic în microscopia optică, imunfluorescenţă şi microscopie electronică. Tehnica propriu-zisă utilizează un ac special de recoltă şi presupune ghidaj imagistic, cel mai frecvent utilizat fiind ghidajul ecografic. Indicaţiile PBR sunt:

- Indicaţii bine stabilite:
  - sindromul nefrotic corticorezistent/corticodependent
  - glomerulonefrite rapid progresiv
  - glomerulonefrite acute atipice sau nonrezolutive
  - suspiciune de nefrită tubulointerstiţială acută
  - glomerulonefrite din cadrul bolilor de sistem (LES, purpură Henoch-Schönlein, alte vasculite, boala Fabrey etc)
  - hematurie persistentă/recurentă
  - proteinurie persistentă nonortostatică
  - rejet de grefă renală
- Indicaţii relative
  - insuficienţa renală cronică de etiologie neprecizată
  - insuficienţa renală acută nedatorată bolilor glomerulare sau tubulointerstiţiale
  - evaluarea răspunsului la terapie

  Practicarea PBR se face după informarea şi acceptul familiei, în scris, manevra fiind grevată de o serie de posibile complicaţii, cum ar fi: hematuria macroscopică, hematom perirenal, fistulă arterio-venoasă. Decesul sau necesitatea imperioasă a nefrectomiei sunt f rare (0,05-2%). PBR nu se va indica în cazul tulburărilor de coagulare, chisturi renale, tumori, HTA (decât după normalizarea valorilor tensionale).
- Imunfluorescenţa. Are un aport esenţial în identificarea unor tipuri de glomerulonefrite, mare parte dintre acestea fiind consecinţa unui proces imun. Se utilizează imunglobuline (IgA, IgG, IgM), complement, fibrinogen, marcate cu tiocianat de fluoresceină. Fragmentul de parenchim trebuie sa fie rapid congelat si secţionat la criotom, după care se tratează cu substanţele amintite. Examinarea se efectuează la microscop cu lumină ultravioletă.
- Microscopia electronică. Tehnica presupune fixarea imediată a fragmentului (succesiv în glutaraldehidă şi osmium tetraoxid) pentru ca ţesutul să rămână metabolic activ, până a interveni autoliza. Metoda nu este indispensabilă pentru diagnosticul a majorităţii glomerulopatiilor, dar sunt unele afecţiuni care nu pot fi precizate decât în microscopie electronică (de ex, boala membranelor subţiri).

Capitolul 2

# HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ (HTA) LA COPIL

O. Brumariu, Cristina Gavrilovici

Hipertensiunea arterială (HTA) este o afecţiune cu impact social deosebit. Valorile HTA medie şi moderată constitue un risc major pentru dezvoltarea aterosclerozei, cu consecinţele sale deosebit de grave, bolile cardiovasculare şi accidentele vasculare cerebrale.Această observaţie impune medicului de familie diagnosticare precoce şi urmărirea formelor de HTA severă, precum şi identificarea copiilor cu risc pentru HTA şi apliarea măsurilor profilactice.

## Definiţia HTA

HTA îşi are originea în copilărie.

Valoarea normală maxim admisă a tensiunii arteriale (TA) la adult este 130/80 mm Hg sau chiar mai mică. Aceste valori au fost stabilite în urma studiilor epidemiologice evolutive care au demonstrat că valori mai mari ale TA pot produce în timp leziuni terminale de organ (hipertrofie ventriculară stângă – HVS).

Valorile normale la copil sunt dificil de stabilit. Pentru definirea valorilor normale ale TA trebuie aplicate aceleaşi principii de urmărire în timp a afectării cordului. Raportul Task Force asupra HTA la copil şi adolescent din 1987 este sursa de referinţă privind valorile normale la aceste vârste. Raportul prezint astfel curbele şi percentilii TA în funcţie de vârstă (1-18 ani), sex, ajustate pentru talie. Valorile sub percentilul 90 sunt considerate normale. Valorile cuprinse între percentilii 90-95 sunt încadrate în TA înaltă, şi medicul este deja obligat să urmărească factorii de risc (vezi mai jos). Numai valorile superioare percentilului 95 sunt considerate patologice, situaţie în are este indicată repetarea măsurătorilor.

Prevalenţa HTA este de aproximativ 1% la copii şi adolescenţi în Raportul Task Force. Sorof raportează prevalenţa HTA în studiile sale de 7% (după trei măsurători).

În practică se poate utiliza formula 2x + 80 pentru evaluarea TA sistolice (TAS) (x = vârsta în ani).

## Tehnica măsurării tensiunii arteriale

Metodele de măsurare ale TA la copil sunt cele clasice, dar trebuie precizat că metoda ascultatorie este dificil de aplicat la copilul mic şi la sugar datorită anxietăţii şi a lipsei de cooperare. Din aceste motive, metodele automate se utilizează cu mai mult succes la aceste grupe de vârstă.

După vârsta de 3 ani, TA trebuie măsurată anual. Valorile de referinţă au fost stabilite prin metode ascultatorii cu sfigmomanometru. Convenţional, este bine ca măsurătorile să fie efectuate cu asemenea aparate. Acurateţea măsurătorilor este asigurată şi de o manşetă apliată la nivelul braţului în mod corespunzător şi care să acopere 2/3 din lungimea lui. Utilizarea unor manşete necorespunzătoare poate furniza valori false.

Valorile TA variază şi în funcţie de poziţia culcată sau şezândă a pacientului.

Studiile epidemiologice au stabilit că sunetul 5 Korotkoff trebuie apreciat pentru stabilirea TAD la copil. Metoda oscilometrică şi de măsurare ambulatorie continuă necesită aparatură specială şi protocoale care sunt dificil de validat. Tabelele recente furnizate de National Health and Nutrition Examnination Survey (1988-1991) stabilesc următoarele valori pentru TAS şi TAD la băieţi şi fete pentru percentilul 95 în funcţie de vârstă şi talie.

HTA este definită de o valoare tensională care depăşeşte percentilul 95 pentru vârsta respectivă în corelaţie cu talia. Acest diagnostic trebuie susţinut numai după trei măsurători separate şi consecutive la care valorile se menţin patologice.

Deoarece diferenţa dintre percentilul 95 şi alţii superiori este foarte mică, măsurarea tensiunii arteriale la copil devine o tehnică precisă în care examinatorul trebuie să precizeze atent valoarea obţinută. În practică o valoare superioară cu 10 mm Hg percentilului 95 (P95) este încadrabilă în HTA de graniţă. Valorile ce depăşesc cu 10-30 mm Hg P 95 sunt încadrabile în HTA medie iar obţinerea unor valori mai mari de 30 mm Hg peste P95 sunt valori ameninţătoare care necesită tratament rapid. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) consideră că valorile tensionale mai mari cu 5 mm Hg decât P95 sunt încadrabile în stadiul 1 de HTA (P99). Aceste valori permit evaluarea cazului înainte de iniţierea tratamentului. Depăşirea valorii P 99 cu 5 mm Hg (P95 + 10) încadrează HTA în stadiul 2, ceea ce presupune iniţierea rapidă a tratamentului. Pacienţii simptomatici încadraţi în stadiul 2 necesită consultul expertului pediatric în HTA.

## HTA primară şi evaluarea pentru comorbidităţi

Valoarea înaltă a TA la copil este considerată un risc pentru dezvoltarea HTA la vârsta adultului tânăr. De mult timp, s-a demonstrat că valoarea TA a unui copil se menţine în acelaşi percentil în anii următori (traking). Astfel, riscul de a dezvolta HTA la vîrsta adultă este de 2,4 ori mai mare dacă TAS a copilului este în percentilul 90. Deşi acest fenomen este descris, totuşi există o variabilitate considerabilă în evoluţia TA. Este dificil de a preciza care copil cu valori tensionale înalte va dezvolta HTA după câtiva ani. Dacă se urmăreşte coeficientul de corelaţie al valorii TA cu vârsta, acesta este foarte slab până la vârsta de 7 ani. Începe să aibă însă o valoare mai mare după această vârstă. Valoarea predictivă a TA înalte găsită în copilărie a fost demonstrată de unele studii longitudinale de referinţă (Muscatine, Bogalusa Heart Study). Astfel, în ultimul studiu citat Shear, demonstrează că după vârsta de 8 ani, o singură înregistrare poate avea o valoare predictivă de 41,4% pentru TAS şi respectiv 34,4% pentru TAD. Dacă sunt trei măsurători consecutive spaţiate şi înregistrările se menţin în percentilii superiori, această valoare predictivă creşte la 68% şi respectiv 62%.

Care dintre aceşti copii cu TA înaltă prezintă riscul de a dezvolta o HTA în anii următori? Este posibil o identificare a grupei de risc a viitorilor hipertensivi încă de la vârsta copilăriei?

În faţa unui caz cu valori înalte ale TA sau chiar HTA stadiul 1, medicul este obligat a urmări factorii de risc cardiovasculari ai acestui copil (tabelul 1)

TABELUL 1

**Principalii factori de risc cardiovasculari pentru HTA înaltă la copil**

| |
|---|
| – Factori genetici |
| – Obezitatea |
| – Influenţa greutăţii la naştere şi factorii perinatali |
| – Influenţa dietei şi a mediului încojurător |
| – Stress-ul |

## 1. Factorii genetici

HTA este o afecţiune complexă, influenţată atât de factori genetici cât şi de cei din mediul înconjurător. Istoric, au fost enunţate două idei asupra transmiterii HTA. Platt a susţinut maniera simplă a transmiterii autosomal dominante. George Pickerink a demonstrat inexactitatea acestei teorii, sugerând că HTA este determinată de mai

multe gene. Ward (1997) demonstrează că doar 30-40% din populaţia generală prezintă argumente pentru transmiterea genetică. Este cunoscută agregarea familială a HTA. Studiile pe copii adoptaţi au demonstrat corelaţia semnificativă între TA a copiilor şi a părinţilor naturali şi mai puţin cu părinţii adoptivi, pledând pentru influenţa mai mare a factorilor genetici.

Cu toate eforturile depuse în ultimele decade, bazele genetice ale HTA nu sunt încă elucidate. Se consideră la ora actuală că există un număr de gene considerate a fi implicate în producerea HTA : gena angiotensinogenului, polimorfismul genei enzimei de conversie a angiotensnei, gena receptorului beta 2 adrenergic. Totuşi nu este stabilit mecanismul prin care variabilitatea acestor gene poate produce HTA.

Există studii care demonstrează că la unele persoane TA înaltă este consecinţa interacţiunii mai multor variante genetice. De asemenea este posibil ca variantele genetice să indice o creştere a susceptibilităţii individului la factorii de mediu. Ceea ce este sigur, rămâne clar că explicarea HTA numai pe baze genetice este la început. Sunt necesare noi cercetări în domeniu.

## 2. Obezitatea

Relaţia dintre obezitate şi HTA este recunoscută de mult timp în studiul Framingham (1967). În studiul Bogalusa a fost demonstrat riscul crescut de dezvoltarea a HTA la copii supraponderali faţă de cei cu greutate normală. Sorof a demonstrat prevalenţa de trei ori mai mare a HTA la copii obezi comparativ cu cei non obezi comparativ.

Mecanismul prin care obezitatea cauzează HTA rămâne incomplet elucidat. Obezitatea prezintă două anomalii hormonale :

- hiperinsulinismul, care este consecinţa rezistenţei periferice la insulină
- hiperleptinemia, ca o consecinţă a creşterii masei ţesutului adipos.

Ambele anomalii hormonale participă la producerea HTA. Hiperinsulinismul favorizează resorbţia crescută de Na la nivelul rinichiului, producând o creştere a volumului circulant şi implicit la creşterea valorilor TA. Acest efect dispare odată cu revenirea la normal a greutăţii. Al doilea mecanism prin care hiperinsulinemia poate produce HTA este efectul ei asupra structurii şi funcţiei vasculare. Efectul vasodilatator al insulinei observat la normoponderali este contracarat la hipertensivi prin vasoconstricţia mediată de hiperactivitatea sistemului nervos simpatic.

Mai mult, insulina stimulează proliferarea musculaturii vasculare netede determinând rezistenţa vasculară periferică.

Leptina este produsă la nivelul adipocitului. Ea este un hormon peptidic encodat la nivelul cromosomului 7. Leptina traversează bariera hematoencefalică şi se leagă de receptorii hipotalamici determinând prin hormonul stimulator al melanocitului scăderea apetitului. Când nivelul leptinei scade în situaţii de deficieţă a hormonului

sau în pierderi în greutate, se produce pe calea neuropeptidului Y o creştere a apetitului, ceea ce duce la creşterea ţesutului adipos.

La indivizii obezi hipertensivi s-au remarcat niveluri crescute de leptină. Aceste niveluri demonstrează un defect al răspunsului hipotalamic şi se corelează strâns cu valoarea TA şi ritmul cardiac. Nivelurile crescute ale leptinei pot determina o creştere a activităţii sistemului nervos simpatic.

La nivel renal, leptina favorizează creşterea producţiei de colagen IV şi I, de celulele endoteliale şi respectiv mesangiale. Aceasta este o ipoteză care explică creşterea matrixului contribuind la producerea glomerulosclerozei segmentale şi focale observate în obezitate.

S-a remarcat că obezitatea se asociază cu o multitudine de factori de risc cardiovasculari tradiţionali şi non tradiţionali. Aceşti factori de risc sunt întruniţi sub denumirea de sindrom metabolic. Acest sindrom include pe lângă obezitate şi HTA, dislipidemie, hiperinsulinism, rezistenţă la insulină, microalbuminurie, hepatită cronică non alcoolică, inflamaţie. Datorită multitudinii acestori factori, definirea lui este dificilă. Situaţia se complică când se discută prevalenţa sindromului metabolic la copil şi adult deoarece criteriile aplicate sunt diferite, iar studiile longitudinale devin dificil de efectuat.

Sindromul metabolic la copil a fost definit prin prezenţa a cel puţin trei criterii din următoarele 5 :

- trigliceride > 1,1 mmol/l
- HDL < 1,3 mmoli/l
- Glucoza a jeune > 6,1 mmoli/l,
- circumferinţa abdominală > P 90 pentru sex şi vârstă
- TA > P 90 pentru vârstă, sex şi talie

Acest sindrom poate selecta o populaţie cu risc înalt de a dezvolta în viitor boli cardiovasculare şi diabet de tip 2. prevalenţa acestui sindrom la copil este apreciată între 4-11,5%. Studii recente au corelat riscul cardiovascular cu factorii de risc netradiţionali : prezenţa markerilor de inflamaţia (CRP), amiloidul A seric şi interleukin 6, adiponectina şi leptina.

S-a considerat recent că factorii de risc cheie pentru viitoarele boli cardiovasculare rămân obezitatea viscerală şi rezistenţa la insulină.

Asocierea între indicele masei corporale (IMC), TAS, TAD crescute şi existenţa plăcilor de aterom pe coronare şi aortă a fost subliniată în studiul Bogalusa (1982). Ulterior tomografia computerizată cu flux de electroni a depistat mai frecvent la populaţia cu IMC crescut prezenţa calcificărilor coronariene. În 2002 Sorof atrage atenţia asupra corelaţiei pozitive între IMC şi masa ventricolului stâng.

## 3. Influenţa greutăţii la naştere şi a factorilor perinatali asupra HTA-primare

Ipoteza unei „origini fetale” a HTA a fost sprijinită de existenţa unor studii epidemiologice care ar explica faptul că nou născuţii cu greutate mică la naştere pot dezvolta ulterior HTA. Autorii consideră că malnutriţia intrauterină induce un număr mic de nefroni, ceea ce explică apariţia ulterioară a HTA.

De asemenea s-a făcut corelaţia între obiceiul fumatului în timpul sarcinii sau a alimenţia copilului şi prezenţa ulterioară a HTA.

Desigur că există controverse, furnizate de alte studii epidemiologice care au corelat HTA de la adult cu vârsta gestaţională la naştere, sau cu creşterea copilului.

## 4. Activitatea sistemului nervos simpatic în HTA primară

Activitatea sistemului nervos simpatic (SNS) influenţează hemodinamica renală, absorbţia apei şi a electroliţilor precum şi eliberarea de hormoni. Intervenţia acestui sistem pare a fi printre primele mecanisme care produc creşterea tensiunii arteriale la indivizii tineri. Studiul de la Bogalusa a demonstrat că ritmul cardiac corelează direct cu tensiunea arterială. Această caracteristică a fost observată şi la copilul obez cu HTA primară. La ora actuală tahicardia este considerată un factor de risc cardiovascular. Studii recente au arătat că adolescenţii hipertensivi au o creştere semnificativă a ritmului cardiac la stress faţă de cei normali. Măsurarea catecolaminelor plasmatice demonstrează că atât copilul cât şi adolescentul cu HTA primară prezintă niveluri mai crescute de noradrenalină faţă de cei normotensivi. Mai mult, s-au observat unele anomalii ale SNS la copiii normotensivi proveniti din părinţi hipertensivi, ceea ce demonstrează că această hiperexcitabilitate simpatică este influenţată de factori genetici. Frohlich descrie la adultul tânăr sindromul beta adrenergic caracterizat prin HTA limită, rezistenţa vasculară şi tahicardie. O formă asemănătoare a fost descrisă la copilul puber de către Gorlin.

Măsurătorile efectuate la copii în cabinetele medicale au permis descrierea unei entităţi denumită HTA de halate albe. Aceşti copii au prezentat valori normale ale TA dacă măsurătorile au fost efectuate la domiciliu.

Copiii cu HTA de halate albe sunt anxioşi şi prezintă o tahicardie medie la repaus în timpul zilei. Deşi nu există date asupra unei activări ale sistemului nervos vegetativ, totuşi nu poate fi exclusă o asemenea intervenţie. Acestă formă de HTA reprezenta un stadiu prehipertensiv şi urmărirea în timp a acestor copii a dus la observaţia că ei prezintă o creştere a indexului masei ventricolului stâng şi accidente vasculare mai frecvente decât la persoanele normotensive. Aceste observaţii atrag atenţia asupra monitorizării acestor copii.

HTA mascată este o formă de HTA care se caracterizează prin valori crescute depistate prin măsurarea prin metoda ambulatorie, şi valori normale găsite în măsurătorile efectuate la cabinetul medical. Această formă se pare că este mai frecventă la băieţi decât la fete. La fel ca si la forma precedentă monitorizarea acestor pacienţi a demonstrat riscul cardiovascular crescut prin observarea instalării în timp a hipertrofiei ventricolului stâng şi a fenomenelor de ateroscleroză carotidiană.

## 5. Influenţa factorilor de mediu şi dietetici în HTA

Unele componenta alimentare sunt considerate a contribui la producerea HTA. Cele mai des implicate sunt sodiul şi potasiul. Lucrările lui Dahl au demonstrat că populaţiile cu un regim dietetic bogat în sodiu prezintă o incidenţă crescută a HTA şi invers. Mai mult, studiile şi experienţa zilnică au demonstrat că reducerea sodiului alimentar reduce valoarea TA.

Influenţa dietei asupra TA deşi apare a fi prezentă în studiile populaţionale este dificil a fi regăsită pe plan individual deoarece unii indivizi au sensibilitate crescută la sare şi altii nu. Mecanismele responsabile de această sensibilitate la sare diferă de la un individ la altul. După cum s-a văzut mai sus, la obezii hipertensivi sensibiitatea la sare este determinată de rezistenţa la insulină pe când la hipertensivi cu masa nefronică redusă sensibilitatea la sare pare a fi un mecanism compensator al natriurezei.

Rolul potasiului pare a fi preventiv pentru HTA. O dietă săracă în sare şi grăsimi saturate cu un aport de calciu şi potasiu, pare a fi capabilă să reducă substanţial valoarea TA la adulţii hipertensivi.

Un alt factor de mediu care joacă un rol în producerea HTA este stress-ul. Mecanismul de iniţiere a HTA este prin activarea SNS. Reacţia individului la stress poate fi uneori particulară prin creşterea aportului caloric şi producerea obezităţii. Astfel, explicarea producerii producerea HTA în asemenea cazuri este mai dificilă, intervenind mecanismele descrise mai sus.

După trecerea în revistă a acestor factori de risc se poate afirma că HTA limită întâlnită la un adolescent poate exprima potenţialul acelui pacient de a dezvolta în anii următori o HTA reală. Acest potenţial este cu atât mai mare cu cât numărul factorilor de risc este mai crescut la acelaşi individ.

Urmărind factorii descrişi se remarcă posibilitatea de a-i încadra în două mari categorii : factori genetici şi factori legaţi de mediul înconjurător. Aceştia din urmă pot constitui ţinta unor programe naţionale de prevenire a HTA (combaterea sedentarismului, corectarea regimului alimentar, a obezităţii, a stress-ului, etc). Identificarea precoce a acestor factori de risc şi tratamentul lor efectiv la vârsta pediatrică poate scădea numărul complicaţiilor observate la adulţii hipertensivi.

## Evaluarea hipertensiunii arteriale la copil

Evaluarea hipertensiunii arteriale (HTA) la copil trebuie să țină seama de vârsta pacientului, de aspectul tranzitoriu sau permanent al HTA, precum și severitatea ei. Nu în ultimul rând medicul trebuie să stabilească dacă este în fața unei HTA secundară sau esențială.

Cele mai importante cauze de HTA în funcție de vârstă, sunt următoarele:

a) Nou născut:
- HTA reno-vasculară (tromboză sau embolie a arterei renale după cateterismul arterei ombilicale, tromboza venei renale)
- Coarctația de aortă
- Displazia bronho-pulmonară
- Boala Kawasaky

b) Sugar și copilul mic
- HTA reno-parenchimatoasă
- HTA reno-vasculară
- Coarctația de aortă
- Cauze endocrine
- Medicație cu efect hipertensiv secundar (corticosteroizi, albuterol, efedrina)

c) Copil mare și adolescent
- HTA reno-parenchimatoasă
- HTA reno-vasculară
- Cauze endocrine
- HTA esențială
- „White coat hypertension"
- Abuzul de droguri (amfetamine, cocaină, cafeină).

Trebuie menționat că la sugar și copilul mic HTA este de regulă secundară și susținută. La copilul mare și adolescent trebuie luată în discuție și HTA esențială cu formele ei particulare: HTA de halate albe și HTA mascată.

Caracteristicile HTA esențiale la copilul mare și adolescent sunt următoarele:

- valori de graniță ale HTA
- asocierea frecventă a altor factori de risc: obezitate, antecedente familiale de HTA sau de accidente cardiovasculare majore

În anumite împrejurări HTA poate fi tranzitorie. Dacă HTA a fost înregistrată în timpul plânsului, a mișcărilor agitate sau la un copil anxios, atunci măsurătorile

trebuie repetate de mai multe ori, de preferință în momente de calm, în zilele și chiar săptpmânile următoare. În mod normal dacă pacientul nu este hipertensiv valorile TA se normalizează. Dacă se suspectează o HTA de halate albe este necesară monitorizarea ambulatorie a TA (ABPM).

Dacă monitorizările repetate permit încadrarea valorilor TA în cadrul HTA, obligatoriu medicul trebuie să evalueze severitatea și durata HTA.

Dacă valorile HTA sunt medii sau moderate se poate face o evaluare a diagnosticului înainte de începerea tratamentului. Dacă semnele clinice indică o hipertensiune cu valori amenințătoare, controlul medicamentos al HTA este obligatoriu înainte de evaluarea diagnosticului.

HTA tranzitorie trebuie urmărită pentru a se putea fixa modelul evolutiv.

HTA episodică este cel mai bine investigată în momentul atacului și nu în perioada dintre episoade.

HTA acută este cel mai adesea secundară.

## HTA secundară

Un vechi dicton spune că fiecare individ are „vârsta arterelor sale". Copiii având elasticitatea arterială nealterată nu prezintă o simptomatologie care să atragă atenția medicului decât în 10-15% cazuri. În restul de 80% cazuri, HTA este descoperită numai prin măsurarea ei în timpul examenului clinic.

Copilul acuză în timpul episodului hipertensiv cefalee, tulburări de vedere, epistaxis, dureri toracice.

Encefalopatia hipertensivă este diagnosticată doar la 5% din cazuri. Ea se caracterizează prin creșterea rapidă a TA la valori amenințătoare. Cefaleea este occipitală, cu generalizare rapidă. Copilul prezintă greață, vărsături, tulburări vizuale și auditive. Se descrie prezența hemianopsiei sau a amaurozei.

Pot apare tulburări neurologice grave cum sunt hemiparezele, convulsiile, urmate de comă. Frecvent se poate instala și o insuficiență cardiacă congestivă.

## 1. HTA de origine renală

Este cauza cea mai frecventă de HTA la copil. HTA permanentă de cauză renală poate fi generată de:

- afecțiuni ale parenchimului renal (HTA reno-parenchimatoasă): glomerulonefrite, pielonefrite, boala polichistică, uropatia obstructivă și HTA post-transplant.
- stenozări ale arterelor renale (HTA reno-vasculară): pot fi produse de modificări intrinseci ale calibrului vascular (displazia fibromusculară, hiperplazia mediei, vasculitele, stenozele arteriale post-transplant) sau ca urmare a unor compresiuni extinse pe artera renală (neurofibromatoză Recklinhausen)

## A. HTA reno-parenchimatoasă

Este prima cauza a HTA renale. O mare varietate de afecţiuni glomerulare, tubulare sau interstiţiale pot genera HTA la copil şi adolescent.

Evaluarea cuprinde acumularea datelor anamnestice (istoric, antecedente heredo-colaterale şi personale), ale examenului fizic precum şi obţinerea unor date de laborator obişnuite (hemoleucogramă, teste inflamatorii, retenţie azotată, examenul urinei, ecografia renală şi investigaţii radiologice comune, uretrocistografia şi uneori urografia).

a) **nefropatiile acute** se caracterizează prin prezenţa sindromului nefritic în care HTA ocupă un loc cardinal. În acest context HTA se produce brutal şi poate fi rău suportată de copil putând apărea semnele neurologice sau de cedare a ventricolului stâng.

Examenele de laborator vor evidenţia prezenţa inflamaţiei, a retenţiei azotate (creşterea valorilor ureei şi creatninei) precum şi o scădere a valorilor complementului seric, în special fracţia C'3. Examenul de urină va indica prezenţa hematuriei şi a proteinuriei.

De reţinut este faptul că această instalare rapidă a HTA poate fi întâlnită şi în nefritele rapid progresive.

b) **nefropatiile cronice**. Prezenţa HTA în aceste afecţiuni este variabilă. Ea poate fi absentă sau să apară din contra, cu mult timp înaintea insuficienţei renale. Ea este mai puţin întâlnită în nefropatiile interstiţiale din cauza pierderilor cronice de sare.

Datele de laborator pot indica prezenţa hematuriei şi a proteinuriei. Prezenţa leucocituriei poate indica o nefrită interstiţială.

Examenul fizic poate releva prezenţa semnelor sistemice sugestive pentru vasculitele sistemice ale copilului: rashul malar, erupţii purpurice, sindromul articular, durerile abdominale.

În asemenea situaţii diagnosticul poate fi precizat prin extinderea investigaţiilor de laborator. Scăderea nivelului complementului seric, prezenţa anticorpilor antinucleari sau anti ADN dublu catenar şi a anticorpilor anticitoplasmatici a neutrofilului pot aduce date importante pentru diagnosticul de LES. Căutarea altor leziuni înafara celor renale devine obligatorie în această fază atât pentru conturarea mai bună a diagnosticului cât şi pentru monitorizarea tratamentului. Examenul radiologic toracic va aduce date privind prezenţa serozitelor (pericardită, pleurezie). Ecocardiografia va releva eventual leziuni valvulare verucoase (endocardită Libman Sacks) care corelează strâns cu prezenţa sindromului antifosfolipidic. Testele de citoliză hepatică pot atrage atenţia asupra unei hepatite autoimună. Puncţia biosie renală poate aduce date importante pentru diagnostic prin utilizarea microscopiei optice, a imunfluorescenţei şi a microscopiei electronice. Aceste date pot fi de un real ajutor în stabilirea exactă a diagosticului şi a schemei de tratament.

c) **Sindromul hemolitic şi uremic** se caracterizează prin HTA severă, asociată rapid cu semnele de insuficienţă renală acută precum şi cu cele ale unei coagulopatii de consum. Prezenţa unei anemii hemolitice microangiopatice cu schizocite pe frotiu şi o insuficienţă renală instalate brusc, în plină sănătate, sau la sfârşitul unui episod diareic, pot fi elemente sugestive pentru diagnostic.

d) HTA asociată **anomaliilor renale congenitale** poate fi primul semn al bolii întâlnite la copil. Screening-ul ecografic antenatal şi postnatal ar putea îmbunătăţi diagnosticarea precoce a malformaţiilor renale. Deoarece aceste investigaţii sunt cu totul sporadice la noi în ţară medicul ar trebui să ia în consideraţie acest diagnostic la orice infecţie urinară recidivantă febrilă la copilul mic şi sugar precum şi în cazurile de febră nedeterminată. Practicarea ecografiei şi cistografiei retrograde ajută la punerea diagnosticului şi la stabilirea gradului de reflux vezico-ureteral. Absenţa refluxului la copilul mai mare nu exclude existenţa lui la vârsta sugarului deoarece refluxul se poate remite spontan, lăsând în urmă un rinichi cicatriceal. Rinichiul cicatriceal este cauza HTA şi a insuficienţei renale cronice. Pentru detecarea precoce a cicatricilor renale scintigrafia cu izotopi DMSA este de preferat ecografiei sau urografiei convenţionale.

e) **Hipoplazia segmentală Ask – Upmark** este o afectare segmentală a rinichiului caracterizat de prezenţa în zona afectată de ţesut scleros, cu tubi prezentând microchişti şi absenţa sau prezenţa doar a câtorva glomeruli.

f) **HTA după transplantul renal**. După momentul apariţiei ea poate fi clasificată astfel:

- HTA precoce. Cauzele ei pot fi următoarele:
  b) Insuficienţă renală acută în contextul unei tubulopatii ischemice
  c) Rejetul acut poate produce HTA fie prin retenţie hidrosodată fie prin stimularea sistemului renină angiotensină
  d) Efectul corticoterapiei poate fi luat în discuţie
- HTA tardivă. Pot fi evocate următoarele cauze:
  e) Rejetul cronic: biopsia renală poate pune în evidenţă leziuni vasculare şi de nefrită interstiţială
  f) Recidiva unei nefropatii
  g) Stenoza arterială a transplantului

B. HTA renovasculară

Cauzele HTA reno-vasculare sunt următoarele:
a) boli intrinseci ale arterei renale:

- displazie fibromusculară
- displazia fibromusculară a intimei (boala Recklinghausen tip 1, sindromul Williams)
- arterite (Kawasaki, Takazasu)
- stenoza arterei renale post-transplant

b) compresie externă
- neoplazii (tumoare Wilms, neuroblastom, feocromocitom, neurofibromatoză, limfoame)
- hematoame perirenale
- fibroză retroperitoneală

Displazia fibromusculară este cauza cea mai frecvent întâlnită în HTA renovasculare la copil. Cel mai frecvent este afectată media vasculaă şi mai rar intima (neurofibromatoză de tip 1 şi sindrom Williams).

Afectarea arterelor renale poate fi unilaterală sau bilaterală. Displazia se poate prezenta ca o îngustare a lumenului arterial pe o porţiune mai mare dar şi sub forma unei stenozări scurte urmate de dilataţii anevrismale îmbrăcând aspectul de „şirag de mărgele". Pot fi afectate atât ramurile principale cât şi vasele intrarenale periferice. Uneori poate fi afectată aorta abdominală (stenoze sau hipoplazii). Aceste anomalii se pot regăsi asociate în neurofibromatoza Recklinghausen sau sindromul Williams. Leziunile din fibrodisplazie pot fi distale pe când în neurofibromatoză pot fi mai aproape de emergenţa arterei renale din trunchiul aortei.

Diagnosticul este sugerat de examenul fizic. Bolnavul se prezintă la medic datorită unui puseu hipertensiv survenit pe o HTA mai veche. Uneori o ascultaţie atentă la nivelul abdomenului evidenţează un suflu sistolic sau continuu, ejecţional, la nivelul cadranelor supero-externe, flancuri sau posterior, la nivelul unghiurilor costo-lombare.

Ecografia cu Doppler color poate confirma diagnosticul. Investigaţiile radiologice, urografia minutată şi cistografia aduc date importante în sprijinul stenozei de arteră renală :

- diminuarea de volum a rinichiului afectat
- opacefierea sistemului pielo-caliceal a rinichiului afectat, cu întârziere faţă de rinichiul controlateral normal
- întârzierea eliminării substanţei din rinichiul afectat
- testul de spălare – conturează „imaginea prea frumoasă" a rinishiului afectat. Cistografia este normală.

În faţa acestui rezultat se impune efectuarea arteriografiei selective. Dozarea activităţii reninei plasmatice se face atât în sângele venos periferic cât şi la nivelul venei cave şi a celor două vene renale. Secreţia reninei pe fiecare rinishi poate fi evaluată prin formula (V-A)/A, în care V = activitatea reninei plasmatice (ARP) în vena renală, A = ARP în vena cavă inferioară suprarenală. Se constată că rinichiul stenozat va secreta mai mult de 50% din producţia de renină. Prezenţa fenomenului de lateralizare a HTA poate crea dificultăţi de interpretare.

Investigarea cu radioizotopi (DTPA sau MAG 3) poate furniza date privind perfuzia renală, mai ales zonele infarctizate.

Actualmente angiografia cu rezonanţă magnetică tridimensională este o alternativă a angiografiei convenţionale.

## 2. HTA de cauză cardiovasculară

Coarctaţia de aortă reprezintă doar 2% din cauzele generale ale HTA secundare, dar este foarte frecventă (1/3 cazuri) în primul an de viaţă.

Coarctaţia de aortă poate fi focală (juxtaductală) difuză (istm aortic hipoplazic) sau completă (cu întreruperea arcului aortic).

Diagnosticul este sugerat de absenţa sau diminuarea pulsului la artera femurală sau pedioasă şi o TA mai mare cu 10 mm Hg la membrele superioare decât la membrele inferioare. Un suflu sistolic ejecţional poate fi ascultat la baza cordului cu iradiere în regiunea interscapulară stângă.

Diagnosticul de precizie este pus de ecocardiografie cu Doppler color şi investigaţia cu rezonanţă magnetică.

Angiografia convenţională rămâne investigaţia gold-standard permiţând şi măsurarea gradientului presional de-a lungul coarctaţiei.

Radiologia a pierdut din teren dar o analiză atentă, în lipsa altor mijloace de investigare, poate pune în evidenţă caracteristici care sugerează coarctaţia de aortă: hipertrofia ventricolului stâng, ancoşarea butonului aortei (semnul „notei 3") şi eroziunile subcostale (semnul Rossler).

Sindromul de arc aortic mijlociu poate fi întâlnit mai rar, în caz de vasculite sau asociat unor sindroame genetice, sum sunt neurofibromatoza sau sindromul Williams.

## 3. HTA asociată cu anomalii endocrine

a) **Feocromocitomul**: este o tumoare a celulelor cromafine, putându-se dezvolta din lanţurile ganglionare simpatice paravertebrale sau la la nivelul glandei suprarenale. Deci tumora poate fi prezentă la nivelul capului, gâtului, toracelui sau abdomenului. Poate fi sporadică, dar în 30% din cazuri este familial (la pacienţii cu boală Recklinghausen, sdr von Hippel-Lindau). În mod clasic copii pot prezenta triada:

- crize episodice de HTA
- cefalee
- transpiraţii

Cu toate acestea o HTA permanentă a fost descrisă la 80% din cazurile întâlnite la copil. Alte semne care crează o particularitate a crizelor hipertensive: paloare, tulburări vizuale, dureri abdominale, greţuri, vărsături, pierderi în greutate.

Semnele clinice pot evidenţia pete cafe au lait specifice neurofibromatozei. La palparea unei mase tumorale abdominale se poate observa creşterea brutală a TA şi alte semne ale eliberării de catecolamine.

Diagnosticul se poate pune pe următoarele date de laborator : metanefrina plasmatică poate fi crescută chiar în cazurile asimptomative, putând fi utilizată ca test screening. Prezenţa metanefrinei peste 1,4 pmoli/ml şi a normetanefrinei peste 2,5 pmol/ml, indică prezenţa feocromocitomului şi trebuie să fie urmată de localizarea lui cu ajutorul computer-tomografiei sau a rezonanţei magnetice.

b) **Sindromul Cushing** poate fi provocat de o creştere endogenă a hormonilor glucocorticoizi sau a ACTH (tumori pituitare sau a glandei suprarenale) sau exogenă prin administrări îndelungate a acestor hormoni în anumite afecţiuniale copilului boli rematismale, sindrom nefritic, boli neurologice, post transplant). Semnele clinice includ înafara HTA, faciesul rotunjit cu aspect de „lună plină”, acnee, obezitate tronculară, vergeturi la nivelul abdomenului şi feselor şi hipotrofie staturală. Măsurarea nivelului cortizolului plasmatic sau a ACTH-ului (dimineaţa la ora 8) precum şi dozarea în urina de 24 ore a 17-hidroxi corticosteroizuilor relevă niveluri crescute.

) **Tumori secretante de renină** (tumora celulelor juxtaglomerulare, tumora Wilms). Tabloul clinic este caracterizat prin HTA. Examenul clinic poate evidenţia uneori o masă lombară cu contact lombar. Examenele de laborator indică o hipopotasemie iar activitatea reninei plasmatice este crescută. CT sau RMN sunt superioare angiografiei renale selective şi sunt non-invaazive.

) **Hiperaldosteronismul :** este prezent în tumorile sau hiperplazia idiopatică a suprarenalei. Tabloul clinic este caracterizat prin HTA moderată prin hipersecreţie de aldosteron sau a altor produşi cu efect mineralocorticoid. Aceşti produşi determină o resorbţie crescută de sodiu şi apă precum şi o eliminare crescută de potasiu. În consecinţă caracteristicile de diagnostic sunt HTA asociată cu slăbiciune musculară (hipopotasemia ! ). Examenele de laborator relevă hipopotasemie cu alcaloză metabolică şi activitatea reninei plasmatice scăzută, chiar după stimulare. Dozarea nivelului aldosteronului în urina din 24 ore este crescută în prezenţa creşterii aldosteronemiei. CT sau RMN trebui să precizeze localizare tumorii la pacienţii cu hiperaldosteronism.

) **Hiperplazia congenitală a glandei suprarenale**

Deficienţa a două enzime care intervin în metabolismul cortisolului poate induce HTA : 11 beta hidroxilaza şi 17 alfa hidroxilaza.

Deficienţa de 11 beta hidroxilaza este o afecţiune autosomal recesivă. Această deficienţă determină o tulburare în conversia 11 deoxi-cortisolului şi a 11 deoxi corticosteronului (DOCA) în cortisol. Precursorii acestor metaboliţi vor fi dirijaţi spre formarea hormonilor androgeni.

Scăderea cortisolului va produce în exces secreția de ACTH care va accentua producerea de DOCA și hormoni androgeni. Aceștia sunt responsabili de producerea sindroamelor cardinale ale tabloului clinic: HTA și sindromul de virilizare. Laboratorul indică hipopotasemia, scăderea activității reninei plasmatice precum și creșterea 11 deoxicortisolului și DOCA în plasmă și a 17 cetosteroizilor urinari.

Deficiența de 17 alfa hidroxilază este o afecțiune rară, cu transmitere autosomal revesivă. Această enzimă facilitează conversia progesteronului în 17 hidroxiprogesteron și a pregnenolonului în 17 hidroxi-pregnenolon, care duce la formarea cortisolului, precum și a hormonilor androgeni și estrogeni. Diagnosticul se bazează pe prezența HTA, a hipopotasemiei și manifestarea la adolescență a hipogonadismului. Fetele prezintă amenoree primară și absența caracterelor sexuale secundare. Băieții au un pseudohermafroditism complet, cu organe genitale de aspect feminin, vagin orb, absența uterului și testiculi intraabdominali. Testele de laborator indică creșterea nivelelor progesteronului și a DOCA seric, scăderea cortisolului plasmatic, a estradiolului și testosteronului plasmatic.

## I. Mecanisme generale implicate în fiziopatologia hipertensiunii arteriale la copil

### a) Balanța sodată

Perturbarea *echilibrului sodic* contribuie esențial la dezvoltarea hipertensiunii arteriale (HTA) de cauză reno-parenchimatoasă, cu precădere la pacienții cu insuficiență renală. Retenția de Na apare datorită unei reduceri a FG și unei activități crescute a sistemului renină – angiotensină (AG) – aldosteron (SRAA). În insuficiența renală avansată, tensiunea arterială (TA) variază direct cu modificările în volumul extracelular, și diminuarea ratei de filtrare glomerulară (RFG), inducând creșterea TA prin supraîncărcare sodică .

Următoarele caracteristici sunt asociate acestui mecanism :

- pacienții cu IRC prezintă o creștere a cantității totale de schimb a Na comparativ cu subiecții normali sau cu cei cu HTA esențială.
- creșterea TA în primele stadii de insuficiență renală se corelează atât cu volumul plasmatic cât și cu cantitatea totală de schimb a Na.

Modificările aportului sodat influențează direct TA la pacienții cu insuficiență renală, corelație cu atât mai puternică cu cît insuficiența renală este mai avansată. Reducerea dietetică a Na și ultrafiltrarea din timpul dializei va tinde să scadă cantitatea totală de schimb a Na, volumul extracelular (VEC) și poate normaliza TA la multe cazuri de insuficiență renală terminală.

## b) Sistemul renină angiotensină aldosteron (SRAA)

La pacienţii hipertensivi, cu insuficienţă renală uşoară sau moderată, activitatea *reninei plasmatice şi concentraţia angiotensinei II* (AGII) sunt crescute şi tind să se coreleze cu severitatea hipertensiunii.

Există câteva mecanisme posibile prin care SRAA mediază HTA. Sistemul vascular renal este extrem de sensibil la acţiunea vasoconstrictoare a AGII, care produce vasoconstricţie cu precădere pe arteriola eferentă, mai mult decât cea aferentă. Ca urmare creşte presiunea în capilarele glomerulare şi fracţia de filtrare. Aceste modificări cresc reabsorbţia proximală a Na prin alterarea forţelor Starling în capilarele peritubulare (mecanisme adaptative care tind să menţină filtrarea glomerulară, în condiţiile unei reduceri a fluxului sangvin renal, a presiunii de filtrare sau a masei renale).

În plus faţă de acţiunea vasoconstrictoare renală, AGII stimulează direct reabsorbţia de Na în tubul renal proximal, ceea ce contribuie esenţial la producerea HTA din IRC.

## c) Prostaglandinele renale

Prostaglandinele (PG) sunt modulatori importanţi ai hemodinamicii renale la pacienţii cu boală reno-parenchimatoasă. Prostaglandinele renale vasodilatatoare (PGE2, PGI2) produc vasodilataţie renală, relaxarea celulelor mesangiale şi modularea fluxului sangvin renal, a RFG şi excreţiei de Na şi apă. PG renale contracarează efectele vasoconstrictoare ale AG II şi alţi factori presori implicaţi în HTA reno-parenchimatoasă.

În insuficienţa renală cronică, excreţia renală a *PG vasodilatatoare* prezintă o mare variabilitate, diferite boli renale producând modificări variabile în metabolismul PG. Când eliminarea urinară de PG se normalizează (adaptativ funcţiei renale reziduale), excreţia de PGE2, PGI2 pe unitate a funcţiei renale reziduale este de obicei crescută, ceea ce înseamnă că o creştere a sintezei de PG renale poate fi un mecanism de adaptare a rinichiului la menţinerea perfuziei nefronilor restanţi.

## d) Factorul endogen „digitalin-like"

*Factorul endogen digitalin-like* (FDL) este un steroid produs de suprarenală şi/sau hipotalamus, eliberat ca răspuns la expansiunea VEC. FDL stimulează reabsorbţia renală de Na şi inhibă activitatea Na-K adenosin trifosfatazei în muşchiul neted. Astfel, nivelul Na citosolic creşte, iar această creştere inhibă ieşirea Ca din celulă prin intermediul canalelor de schimb Na-Ca. Ca urmare, indirect va creşte nivelul Ca din muşchiul neted vascular, ceea ce va favoriza creşterea tonusului muşchiului neted vascular şi a rezistenţei vasculare periferice.

FDL poate contribui atât în patogenia HTA Na-sensibilă din bolile reno-parenchimatoase cronice cît şi în formele de HTA esenţiala cu hiporeninemie Na – sensibile. Studiile la rasa umană sugerează că activitatea FDL este crescută în HTA secundară din IRC. S-a demonstrat o corelaţie între expansiunea de volum şi rezistenţa vasculară periferică la pacienţii cu HTA Na-sensibilă ("*salt sensitive hypertension*") din IRC.

## e) Sistemul nervos simpatic

Tehnicile de kinetică a norepinefrinei radioactive şi metodele microneurografice de măsurare directă activităţii sistemului nervos simpatic (SNS) au demonstrat că în patogenia HTA din IRC apare o *creştere a activităţii SNS*. Hiperactivitatea SNS reflectată de către nivelul crescut de *catecolamine* apare la majoritatea pacienţilor cu insuficienţă renală, în special la cei pe fondul unei boli glomerulare. Activarea SNS creşte direct debitul cardiac, rezistenţa totală periferică şi stimulează SRAA.

Cu toate acestea *norepinefrina plasmatică* este un indicator slab al activităţii SNS în IRC, având în vedere că ea este excretată mult mai lent în IRC. TA scade mai mult odată cu blocada simpatică la pacienţii cu IRC comparativ cu pacienţii dializaţi normotensivi sau subiecţii normali.

## f) Endotelinele

*Endotelinele* (ET) afectează 3 procese primare la nivel renal: tonusul celulelor mesangiale şi vasculare, mitogeneza celulelor mesangiale şi excreţia de Na şi apă:

- endotelina derivată din endoteliul renal creşte rezistenţa vasculară renală
- endotelina din celulele glomerulare reglează contracţia şi proliferarea celulelor mesangiale
- endotelina derivată din celulele tubulare inhibă reabsorbţia de apă şi Na

De interes sunt însă acţiunile vasculară şi glomerulară a endotelinei: scăderea fluxului plasmatic renal şi a filtrării glomerulare, astfel promovând retenţia de apă şi Na. Efectul net este de reabsorbţie de apă şi Na, ceea ce conferă importanţă endotelinelor în toate formele de HTA. Pe de altă parte, deşi nivelul endotelinelor plasmatice şi excreţia lor urinară sunt crescute la pacienţii cu HTA şi IRC, nu s-a demonstrat o corelaţie între nivelul endotelinelor şi TA.

Confirmarea rolului ET în patogenia HTA s-a realizat odată cu utilizarea antagoniştilor ET atât în modelul animal cât şi la om. S-a demonstrat că adminisrarea enterală a acestor antagonişti a fost efectivă în reducerea HTA produsă la diferite modele animale: HTA indusă prin depleţie de Na la maimuţă, modelul Goldblatt de HTA la câini, modelul hipertensiv renin-dependent de la şoarecii transgenici.

Endotelina 1 (ET1), cea mai puternică şi mai bine studiată este în principal secretată la nivel renal de celulele endoteliale, mesangiale, glomerulare şi epiteliale

tubulare. Se pare că reprezintă un intermediar important în efectele mitogenice ale AG II. Hipertrofia indusă de AG II în cultura de miocite este abolită odată cu administrarea antagoniştilor de receptor de endotelină sau prin expunerea celulelor la ARNm antisens pentru ET.

Hipertrofia vasculară care caracterizează modelele cu niveluri crescute de AG II este diminuată prin antagonizarea receptorului ETA. Astfel, şoarecii transgenici purtători ai genelor umane pentru renină şi angiotensinogen relevă niveluri cardiace crescute de ARNm - ET1, ceea ce sugerează că stimularea AG II promovează hipertrofia cardiacă în stările cu activare a lanţului renină - AG II.

Din punct de vedere clinic importanţa întreruperii sistemului endotelinic a fost demonstrată la un grup de pacienţi hipertensivi la care administrarea orală a antagonistului receptorului endotelinelor (ETA/ETB), bosentan, a determinat o scădere susţinută a TA pe o perioadă de 4 săptămâni de urmărire.

Este de asemenea interesant de remarcat că *sensibilitatea la sare* care caracterizează Africanii Americani ar putea fi legată de sistemul endotelinic, cu precădere activ în această populaţie.

## g) Oxidul Nitric

În 1980 Furghott şi Zawadyki au fost primii care au demonstrat că răspunsul muşchiului neted vascular la acetilcolină este dependent de integritatea endoteliului vascular. Substanţa cu rol vasodilatator eliberată de celula endotelială după stimularea receptorilor mecanici a fost numită *„endothelial - derived - relaxing factor"* (EDRF). Şapte ani mai tîrziu, Palmer şi colab au identificat EDRF ca fiind oxidul de azot, sintetizat de celulele endoteliale (54). În prezent este demonstrat că oxidul nitric (ON) este un produs implicat în modularea diferitelor mecanisme implicate şi în patogenia HTA la copil (supraîncărcarea de apă şi sare, hiperreninemia, excesul catecolaminic, etc). ON este sintetizat intracelular, din aminoacizii L-arginină, de către o familie de enzime Ca şi calmodulin dependente şi independente : ON sintetaza (ONS) sau de către endoteliul vascular.

### (1) Acţiunea oxidului nitric asupra tonusului vascular

ON este un puternic modulator al tonusului vascular, fiind cunoscut că dilată preferenţial arteriola aferentă a glomerulului renal. Administrarea orală a inhibitorilor de ON produce un model de HTA reversibilă după administrarea de L-arginină. Aceasta sugerează că eliberarea bazală de ON din endoteliu este un determinant al TA.

Pe lângă alterarea tonusului arteriolar sistemic, inhibitorii ONS cresc rezistenţa vasculară renală. Administrarea i.v. în bolus a inhibitorilor ONS (L-NMMA) la om reduce semnificativ fluxul plasmatic, rata filtrării glomerulare şi excreţia fracţionată

de sare la 60 minute, cu o creştere consecutivă a TA. Infuzia de L-arginină creşte fluxul sangvin renal şi RFG. Natriureza – urmare a dilatării endoteliale sau infuziei de arginină – este o consecinţă a ambelor modificări în fluxul sangvin renal : sinteză crescută de ON şi efect inhibitor al ON asupra reabsorbţiei proximale a Na.

ONS poate fi găsită şi în ţesuturile non – vasculare din rinichi, incluzând tubii colectori şi macula densa. ON derivat din macula densa scade tonusul arteriolei aferente, creşte presiunea glomerulară şi RFG.

ON este rapid metabolizat, neexercitându-si acţiunea în torentul sanguin. Diminuarea relaxării endoteliale, ca o consecinţă a disponibilizării reduse de ON poate apare şi ca efect al „sechestrării" (mop-up) lui în ţesuturi. Acest proces denumit „stres oxidativ" se pare că este relevant în special în asociere cu alterări ale metabolismului lipidic (ex. : sindromul nefrotic) unde vasodilataţia endotelială este scăzută si este corectabilă prin administrarea de L-arginină.

Blocarea ON produce vasoconstricţie, scăderea RFG, scăderea reabsorbţiei în tubul proximal, ceea ce face ca angiotensina II să fie un antagonist fiziologic al ON.

De asemeni s-au constatat niveluri plasmatice crescute ale moleculelor de adeziune celulară vasculară la copiii cu HTA, (în absenţa evidenţierii unei reacţii de fază acută sau alterări endoteliale), în asociere cu prezenţa inhibitorilor plasmatici de ON. Astfel s-a sugerat că aceşti inhibitori pot avea rol în activarea endotelială selectivă şi deci un rol etiologic important în determinarea complicaţiilor vasculare, incluzând ATS la copiii hipertensivi (55).

## (2) Acţiunea ON asupra miocardului

Surprinzător şi în contrast cu alte modele de HTA, după administrarea a peste 4 săptămâni de L-NAME (inihibitor ON), acest model de HTA nu dezvoltă hipertrofie cardiacă până când nu apare concomitent nefroangioscleroza şi creşterea reninei plasmatice. Aceste modificări renale induc probabil o creştere suplimentară a HTA, stimularea SRAA, sau a unor promotori de creştere care duc la apariţia hipertrofiei ventriculare stângi (HVS). Blocarea SRA previne consecinţele „intoxicaţiei" cu inhibitori ai ON

Mecanismul posibilei lipse a HVS în acest model de HTA nu este clar explicat, dar inhibarea ONS, scăderea reninei – AG, scăderea expresiei factorului 1 insulin like în miocard pot contribui la acest efect. Astfel în prezenţa nivelurilor crescute de inhibitori ai ON existenţa unei HVS minore poate indica preexistenţa HTA severă şi debutul unei afectări renale, justificând necesitatea urgentă de control a HTA, preferabil prin blocanţi ai SRA.

### h) Agregarea plachetară, vâscozitatea sangvină şi lipidele serice

Majoritatea factorilor non-genetici predispozanţi pentru HTA esenţială la adult, cum ar fi fumatul, ATS, hiperlipidemia, diabetul, consumul de alcool sunt de regulă absenţi la copii. Diverse studii au sugerat că nivelurile colesterolului plasmatic, mai ales concentraţiile LDL la copii joacă un rol esenţial în dezvoltarea şi progresia bolilor coronariene ulterior în viaţa adultă.

Haszon et al. au demonstrat la un lot de copii obezi că aceştia prezentau niveluri de colesterol plasmatic semnificativ crescute, iar dintre aceştia, cei cu HTA esenţială prezentau şi valori crescute ale trigliceridelor. În plus, s-a remarcat şi o diminuare a radicalilor SH liber - un indicator sensibil pentru stresul oxidativ, la copiii cu obezitate şi HTA. Astfel, la copiii obezi creşterea agregării plachetare şi stresul oxidativ contribuie la dezvoltarea HTA şi iniţierea alterării vasculare. In vitro autorii au demonstrat o agregare plachetară semnificativă atât la copii hipertensivi (obezi sau normoponderali) cât şi la la obezii normotensivi (mai accentuată la copiii supraponderali hipertensivi). Agregarea plachetară sporită eliberează tromboxanul A2, serotonina, ADP şi alţi mediatori, producând vasoconstricţie şi accentuând mai departe agregarea plachetară.

În plus, o deformabilitate eritrocitară redusă, o creştere a agregabilităţii globulelor roşii şi hiperfibrinogenemia au fost anterior demonstrate în hipertensiune, alterarea funcţională a Gr fiind explicată prin stressul oxidativ continuu de la pacienţii hipertensivi. Activitatea fibrinolitică diminuată şi funcţia plachetară accentuată au fost remarcate încă din primele stadii de HTA.

## II. Mecanisme particulare în HTA secundară la copil

### a) HTA de cauză renală

#### (1) Glomerulonefrita acută

Principala cauză de HTA în glomerulonefrita acută (GNA) postinfecţioasă este scăderea acută a filtrării glomerulare, producându-se astfel retenţie de apă şi sodiu. De asemeni, un rol determinant îl are sistemul renină angiotensină (SRA) si/sau kininic creşterea rezistenţei vasculare periferice fiind atribuită unui nivel de renină excesiv de mare. De asemeni, este descrisă o corelaţie între activitatea reninei plasmatice (ARP) şi procentajul de scădere în greutate după administrarea diureticelor precum şi între TA diastolică la internare şi scăderea ulterioară în greutate.

(2) Sindromul nefrotic

HTA apare la 20-30% din pacienţi cu glomerulonefrită cu leziuni minime. În acest caz HTA se datorează modificărilor activităţii vasopresoare sau a volumului intravascular. ARP poate fi crescută sau scăzută. În cazurile cu ARP scăzută, mecanismul HTA ar fi în principal bazat pe retenţia sodată, în această situaţie apărând un volum extracelular mai mare şi o scădere a RFG. Copiii cu ARP crescută au un volum plasmatic efectiv mai mic şi FG normală.

(3) HTA în malformaţiile renale

În **malformaţiile obstructive**, obstrucţia ureterală unilaterală acută determină HTA mediată de renină. Odată cu scăderea RFG, creşte reabsorbţia în tubul proximal, scade transportul NaCl la macula densa şi creşte secreţia de renină.

În producerea HTA din obstrucţia uretrală unilaterală sunt implicate şi alte mecanisme cum ar fi : scăderea fluxului sangvin renal, creşterea presiunii tubulare, creşterea rezistenţei vasculare în arteriolele aferente, creşterea sintezei de prostaglandine (PG) intrarenale, creşterea nivelului aldosteronului.

În studiile experimentale, creşterea activităţii reninei plasmatice (ARP) remarcată în obstrucţia acută, revine la normal odată cu cronicizarea procesului. De obicei obstrucţia cronică este asociată cu ARP normală şi normotensiune. Aceste modificări pot fi atribuite atrofiei tubulare asociată **hidronefrozei**, **hipertrofiei** compensatorie a nefronilor + hiperfiltrare, creşterii eliberării NaCl la aparatul juxtaglomerular şi supresiei eliberării de renină.

Obstrucţia ureterală bilaterală se caracterizează printr-o scădere a RFG, retenţie de apă şi sare şi activarea factorului natriuretic atrial. HTA apare ca rezultat al insuficienţei renale.

**În boala polichistică renală autosomal recesivă** (*"autosomal recesive polikistic kidney disease"* – ARPKD) şi autosomal dominantă (*"autosomal dominant polikistic kidney disease"* – ADPKD), HTA poate apare chiar la pacienţi cu funcţie renală normală. Deşi activitatea reninei plasmatice nu este crescută, ea este probabil inadecvată gradului de excreţie sodată. În ADPKD apare o „extensie" a vaselor sangvine renale interlobare şi interlobulare, localizate în vecinătatea chisturilor. În timp apare îngroşarea arteriolelor, îngustarea lumenului şi hialinizare. Lărgirea eventuală a chisturilor poate duce la atrofia tubilor, hialinizarea glomerulilor şi insuficienţă renală cronică. Un număr crescut de granule secretoare de renină se observă în arteriolele eferente.

HTA mediată de renină poate apare la copiii cu displazie renală, rinichi multichistic displazic sau simple chisturi renale. Mecanismele principale implicate sunt : ischemia ţesutului renal prin compresiunea determinată de chişti şi pierdere de nefroni (prin compresiunea chiştilor pe nefronii normali).

## (4) Sindromul hemolitic uremic

Cauza principală de HTA în sindromul hemolitic uremic (SHU) este o creştere a ARP cu sau fără supraîncărcare de volum. În plus s-au remarcat niveluri crescute ale endotelinei urinare şi o corelaţie pozitivă a acestora cu TA. Având în vedere legarea de hemoglobină (Hb) a factorilor de relaxare derivaţi endoteliali, s-a sugerat ca acţiunea vasoconstrictoare a endotelinei nu este contracarată, datorită scăderii Hb prin hemoliză. Factorii care contribuie la persistenţa şi/sau apariţia HTA după faza acută a SHU includ: cicatrici segmentale renale, hiperreninemie persistentă şi insuficienţă renală progresivă.

## (5) Tumori renale

Nivelul ARP în tumorile secretante de renină este printre cel mai mare depistat în bolile hipertensive. Aceste tumori includ: tumora Wilms, tumori ale celuleor renale juxtaglomerulare (hemangiopericitoame), carcinom al celuleor renale şi rar tumori ectopice producătoare de renină: carcinom pulmonar, hamartom hepatic, neuroblastom, tumori pancreatice si ovariene. Renina secretată de aceste celule tumorale este similară în compoziţie cu cea cunoscută in vivo. Prorenina (nu şi enzima de conversie a angiotensinei) este de asemeni produsă de aceste tumori. Secreţia de renină poate fi autonomă sau depedentă de balanţa sodată.

Pacienţii cu tumori juxtaglomerulare răspund de obicei la blocarea SRA, ceea ce semnifică faptul că atât generarea cât şi persistenţa HTA este mediată de acest sistem. Observaţia potrivit căreia beta blocada inhibă de obicei secreţia de renină sugerează cu receptorii beta sunt prezenţi şi la nivelul ţesutului tumoral. Producţia de prorenină în aceste tumori poate fi stimulată in vitro de epinefrină, bradikinină, şi inhibată de către AGII şi FNA.

În nefroblastom, HTA poate fi reflexia compresiunii parenchimului renal normal sau a vasculaturii renale de către tumoră.

HTA din hemangiopericitoamele renale nu poate fi demonstrată prin măsurarea activităţii reninei din venele renale datorită faptului că renina intrată în vena renală principală, din venele segmentale ce drenează tumora este diluată. Aceste tumori pot fi identificate prin măsurarea ARP în sângele venos drenat de tumoră. La unii pacienţi cu tumori intrarenale, hiperreninemia este produsă de către masa tumorală care comprimă arterele renale.

## (6) HTA reno-vasculară

Prevalenţa HTA reno-vasculară la copil a fost estimată iniţial la aproximativ 3-5% din cauzele de HTA secundară, dar studii ulterioare au apreciat-o la 10% la copiii şi 20% la sugarii cu HTA severă.

*Stenoza de arteră renală*

Stenoza de arteră renală poate realiza aproximativ 25% din cauzele de HTA la copil. Mecanismul fundamental prin care se produce HTA este hipoperfuzia unuia sau ambilor rinichi secundară stenozei arteriale renale. Aceasta poate implica un singur rinichi sau un segment dintr-un rinichi sau poate fi bilaterală. Îngustarea poate apare prin compresie extrinsecă sau prin mecanism de invazie („ocupare de spațiu") în oricare din cele trei straturi ale vasului: adventicea, media sau intima.

Cele mai frecvente cauze de stenoză sunt: displazia fibromusculară (fibrodisplazia intimală – cu dezvoltare preponderentă la copil, adolescent și adultul tânăr, fibrodisplazia medială – caracteristică la femeia de vârstă medie), vasculita, tromboza și embolizarea arterei renale principale sau a uneia din ramurile sale, ateroscleroza. Stenoza bilaterală de arteră renală este adesea asociată cu coarctația de aortă.

HTA reno-vasculară la om este cauzată de o eliberare crescută de renină din rinichiul stenotic, cu stimulare consecutivă a AG II. Perturbarea sistemului renină angiotensină (SRA) este factorul cauzator predominant în determinarea HTA. Pentru prima dată, în 1934, Goldbladt et al, fără a avea intenția de evidenția HTA reno-vasculară, ci doar de a căuta o cauză renală în HTA esențială, au experimentat clamparea ambelor artere renale la câine. Clampele au fost inserate în doi timpi consecutivi, acest mod permițând a se observa într-un prim timp efectul obstrucției unilaterale. Printr-o constricție ușoară, clamparea unilaterală a produs doar HTA tranzitorie. Pentru o HTA permanentă, ambele artere au necesitat clamparea, sau – una clampată și rinichiul controlateral îndepărtat.

Experimentul Goldblatt transpus la om a presupus în mod similar, clamparea inițială unilaterală a arterei renale, păstrând rinichiul controlateral intact (2 rinichi – o arteră renală stenozată). În modelul al – 2 – lea (rinichi unic + stenoză arteră renală), apare o retenție *sporită* de Na, prin simpla reducere a masei funcționale renale. Acesta este un model de HTA renovasculară + boală renală parenchimatoasă cronică. În primul model (2 rinichi – o arteră stenozată), excreția de Na este crescută, prin funcția rinichiului contralateral intact, astfel încât apare o retenție *mică* de Na.

Odată cu cronicizarea procesului, rinichiul stenotic va continua să secrete renină în exces; volumul lichidian și rezistența periferică sunt ambele crescute. TA va scădea odată cu administrarea antagoniștilor de AG, iar îndepărtarea stenozei va normaliza TA prin diminuarea rezistenței periferice și a volumului lichidian.

Ca și în modelul animal, pacienții pot intra într-o a treia fază, în care îndepărtarea stenozei sau a întregului rinichi afectat nu va corecta HTA datorită extinderii afectării glomerulare și a glomerulosclerozei în rinichiul controlateral, printr-o expunere prelungită la valori mari ale TA și niveluri crescute de AG II.

Factori suplimentari, care contribuie la apariția HTA includ: catecolaminele derivate din nervii renali și medulosuprarenala adrenală, creșterea activității sistemului

nervos simpatic, creşterea nivelurilor de vasopresină şi scăderea K şi Mg. Administrarea agenţilor simpaticolitici centrali atenuează HTA. Activitatea PGE şi PGF este crescută în HTA renovasculară indusă experimental. În plus alterarea vasculaturii renale poate duce la eliberare de endotelină. Ocazional, nivelurile endotelinei sanguine sunt crescute ; în plus producţia crescută este reflectată doar de o excreţie urinară crescută.

*Sclerodermia*

Sclerodermia poate determina HTA renovasculară secundară vasculitei sau proliferării ţesutului conjunctiv. Afectarea vasculară este urmarea unui control anormal al tonusului vascular, a creşterii producţiei de colagen de către celulele vasculare şi fibroblaste, afectării celulelor endoteliale şi afectării autoimune a vaselor. Vasele sangvine prezintă o hiperreactivitate la frig, cafeină şi fum de ţigară. La pacienţii cu sclerodermie, genele colagenului interacţionează cu topoizomeraza I (o enzimă nucleară neobservată la subiecţii normali) pentru a produce o cantitate mai mare de colagen. Nivelul endotelinelor este de asemeni crescut. Administrarea pe termen lung a inhibitorilor de enzimă de conversie poate controla HTA din sclerodermie şi pot preveni pierderea progresivă a funcţiei renale.

*Aortita Takayasu*

Aortita Takayasu determină HTA prin îngustarea uneia sau ambelor artere renale. Alterarea anatomiei renale asociată cu necroză medulară sau corticală pot determina eliberare de renină şi HTA reno-vasculară.

## (7). Insuficienţa renală cronică (IRC)

Factori care controlează TA în IRC :

- *Factori care alterează rezistenţa vasculară periferică* :
  - Depresori : factorul natriuretic atrial, kininele, oxidul nitric,
  - Presori : AGII, catecolaminele, norepinefrina, endotelina, cresterea activităţii sistemului nervos simpatic (SNS), calciu intracelular, vasopresina
- *Factori care alterează pompa cardiacă*
  - Anemia – prin alterarea : debitului cardiac, a frecvenţei cardiace (FC), a vîscozităţii
  - Volumul extracelular : agenţi antinatriuretici (angiotensina II (AGII), endotelina, norepinefrina, tromboxanul A2), agenţi natriuretici (factorul natriuretic atrial, substanţele endogene digitalin-like, kininele, oxidul nitric, prostaglandinele E2 şi I2), scăderea volumului urinar (scăderea FG, vasopresina), activitatea SNS (reflex (baroreceptori), FC).

*HTA la pacienţii dializaţi*

În stadiul final de insuficienţă renală cronică, etiologia hipertensiunii este multifactorială, mecanismul principal care determină creşterea TA la pacienţii dializaţi fiind expansiunea volumului extracelular.

Rolul precis al SRAA în boala renală terminală rămâne încă subiectul a numeroase controverse. Majoritatea pacienţilor în program de hemodializă cronică sunt Na-sensibili şi capabili să obţină controlul TA prin îndepărtarea Na prin hemodializă. Aceste cazuri sunt caracterizate prin niveluri crescute ale reninei plasmatice şi AGII, proporţionale cu gradul supraîncărcării de volum, dezvoltând astfel o formă de HTA Na – sensibilă, dependentă de volum.

Un procentaj mult mai mic de pacienţi dializaţi prezintă un control dificil al TA în pofida terapiei antihipertensive şi al controlului adecvat al volumului prin hemodializă. Ei însă vor răspunde printr-o scădere marcată a TA după nefrectomie bilaterală. Această categorie de pacienţi vor dezvolta HTA renin-dependentă, în care există niveluri foarte crescute de renină şi AG II în pofida euvolemiei aparente.

Procedura dializei în sine (tipul şi durata dializei) afectează reglarea TA. Studii practicate la adulţi cu ajutorul Holterului de monitorizare a TA au demonstrat un control mai bun al TA în cazul unui orar de 24 ore total hemodializă pe săptămână comparativ cu 12 ore hemodializă. Procesul ultrafiltrării poate fi asociat cu un rebound al HTA. La copii, controlul cel mai bun al TA se realizează in condiţiile dializei peritoneale continue sau a altor forme de dializă peritoneală nocturnă. HTA refractară la dializă (incapacitatea TA de a scădea semnificativ după dializă) este la majoritatea pacienţilor o consecinţă a ultrafiltrării inadecvate. Totuşi, pacienţii în program de dializă peritoneală cronică pot deveni hipertensivi după mulţi ani, datorită unei pierderi a capacităţii de ultrafiltrare de către membrana peritoneală.

La pacienţii uremici s-a înregistrat o creştere a nivelurilor plasmatice de inhibitori ai ON de 3 până la 8 ori şi un clearance semnificativ al acestor agenţi prin dializă. La anumiţi subiecţi, acumularea de inhibitori de ON în insuficienţa renală cronică poate contribui esenţial la producerea HTA. O dializă eficientă ajută la controlul TA interdialitice în astfel de cazuri, independent de îndepărtarea de apă şi sare sugerând necesitatea unui clearance adecvat al inhibitorilor ON sau a altor agenţi similari. O parte din scăderea TA în timpul dializei poate fi atribuită eliberării de oxid nitric secundară contactului sânge-membrana de dializă.

Este de asemeni clar că nu toţi subiecţii dezvoltă HTA ca răspuns la cumularea inhibitorilor de ON în prezenţa afectării renale. Aceasta ar putea fi datorată unei susceptibilităţi individuale scăzute sau a dezvoltării uneia acţiuni compensatorii adecvate împotriva nivelurilor crescute de inhibitori ON.

### *HTA post transplant renal*

Mackenzie et al. au propus ideea conform căreia numărul de nefroni prezenţi la naştere determină predispoziţia individuală pentru dezvoltarea ulterioară a HTA şi afectării renale. Ei au sugerat că o greutate mică la naştere poate afecta dezvoltarea rinichiului, prin reducerea numărului de glomeruli şi/sau scăderea aria de filtrare. Aceasta la rândul ei ar putea conduce la o creştere a presiunii hidraulice în capilarul glomerular cu dezvoltare consecutivă a sclerozei glomerulare. Astfel, „doza” nefronilor funcţionali la naştere ar determina nu numai riscul de dezvoltare a HTA şi bolii renale mai târziu în viaţă, dar poate de asemeni afecta „supravieţuirea” transplantului renal.

Se pare că există o balanţă între numărul de nefroni şi necesităţile metabolice impuse rinichiului transplantat (sau deficient în nefroni); consecutiv o „cantitate” insuficientă de nefroni poate fi inadecvată pentru menţinerea allogrefei (sau a rinichiului deficient în nefroni). Astfel numărul de nefroni funcţionali în rinichiul transplantat (sau rezidual) poate fi insuficient, şi astfel poate conduce la hipertensiune intraglomerulară, proteinurie şi alterarea funcţiei grefei. Această ipoteză pledează pentru un potenţial mecanism hemodinamic care ar putea contribui la insuficienţă renală progresivă sau rejet cronic al grefei, pe lîngă mecanismul imunologic de rejet.

Între cauzele de HTA după transplantul renal sunt incriminate: terapia imunosupresoare, rejetul de grefă acut sau cronic, stenoză vasculară renală, recurenţa bolii de bază (sdr. hemolitic uremic, glomerulonefrită rapid progresivă idiopatică, glomerulonefrită membrano-proliferativă, tulburări electrolitice (hipercalcemia), debutul unei noi afecţiuni (aldosteronism primar, o nouă boală renală, tumori, etc), obstrucţie ureterală etc.

*Utilizarea ciclosporinei* reprezintă o cauză majoră de HTA, cel mai frecvent datorită creşterii rezistenţei vasculare renale, mecanismele principale implicate în HTA indusă de ciclosporină fiind:

- diminuarea vasodilataţiei: dopamina, kalikreina, depleţia de Mg, oxidul nitric, prostaciclina, urodilina
- stimularea vasoconstricţiei: AG II, ADH, catecolaminele, endotelina, SNS, tromboxanul

Ciclosporina induce vasoconstricţia renală fie printr-un un efect vascular direct, fie printr-un dezechilibru între relaxarea endotelială şi acţiunea agenţilor constrictori, sau un dezechilibru între produşii de metabolism ai acidului arahidonic şi o creştere a activitaţii SNS. ARP poate fi crescută, normală sau suprimată datorită unei creşteri a retenţiei renale de Na indusă de ciclosporină şi expansiunii volumului extracelular.

De asemeni, ciclosporina poate determina şi o scădere în RFG. Apare consecutiv o hipertrofie juxtaglomerulară, o creştere a proreninei, sugerând astfel o afectare consecutivă a producţiei sau secreţiei de renină. Aceste modificări sunt dependente

de doză. Discontinuitatea administrării de ciclosporină este asociată cu reversibilitatea modificărilor aparatului juxtaglomerular.

*HTA cauzată de rejetul acut de grefă* este mediată de retenția de apă și Na precum și de o activitate crescută a SRA. Rămâne neclar dacă asocierea dintre diminuarea dozei de corticosteroizi (CS) și scăderea TA se datorează numai reducerii CS sau este „sprijinită" și de îmbunătățirea funcției allogrefei.

Pacienții a căror rinichi nativi rămân in situ după transplant sunt mai predispuși la HTA iar îndepărtarea ulterioară a rinichiului nativ la pacienții a căror allogrefă era funcțională scade TA.

*Stenoza arterei renale transplantate* (cu o prevalență de aproximativ 6%) poate fi consecința unei angulații a arterei renale datorită unei lungimi excesive, compresiei externe a arterei renale sau (mai rar la copil), plăcilor ateromatoase proximale. Consecința o reprezintă: HTA refractară, creșterea creatininei, apariția unui suflu corespunzător alogrefei renale.

Alterarea funcției renale sub tratament cu inhibitori de enzimă de conversie ar trebui sa fie un semnal de alarmă pentru o stenoză semnificativă a arterei renale transplantate.

## b) HTA de cauze cardiovasculare de HTA

### (1) Coarctația de aortă

Coarctația de aortă este o malformație congenitală caracterizată printr-o constricție a lumenului aortei, care poate apare oriunde pe traiectul ei, dar cel mai frecvent (98%) se localizează sub emergența arterei subclaviculare stângi, la originea ductus-ului arteriosus.

Mecanismele HTA în coarctația de aortă sunt încă neclare. Teoriile postulate până în prezent implică o afectare mecanică (îngustarea lumenului), perturbarea SRAA sau un reset neural (baroreceptor).

Odată cu îngustarea aortei, apare o obstrucție mecanică în tractul aortic, și astfel, un volum de ejecție crescut este împins intr-un segment de capacitate mică. Acesta reprezintă o zonă de rezistență crescută, față de care ventricolul stîng își exercită acțiunea de propulsie a sângelui. Rezultatul este creșterea TA în aria proximală a coarctației. Astfel s-ar putea explica și caracterul pulsului arterial și creșterea incidenței atacurilor hemoragice asociate coarctației.

Această teorie însă nu a fost lipsită de amendamente. Ea nu a explicat persistența HTA după corecția chirurgicală a segmentului îngustat și nici creșterea rezistenței vasculare periferice – distal față de porțiunea de aortă îngustată, sau creșterea rezistenței distale la cazurile ce dezvoltă o bogată circulație colaterală. În prezent s-a demonstrat

pe modele experimentale o îngroşare a vaselor „normotensive" de sub nivelul aortei, ceea ce ar explica persistenţa unei rigidităţi a peretelui după corecţia leziunii.

Teoria reninei – AG se bazează pe faptul că îngustarea aortei face ca în vasele postobstructive să apară o scădere a rezistenţei periferice şi o scădere a fluxului sangvin renal, ceea ce produce o hipoperfuzie a zonei care activează SRA şi consecutiv stimularea de aldosteron. Consecinţa este o creştere a TA mediată de renină – AG – aldosteron. Această teorie este combătută de faptul că la copii nu s-a remarcat în mod consistent o scădere a fluxului renal si respectiv o creştere a reninei plasmatice.

Recent s-a demonstrat pe modelul uman faptul că renina plasmatică poate să nu fie crescută în condiţii bazale, dar atât nivelul catecolaminelor cît şi al reninei poate creşte excesiv în timpul efortului.

Teoria baroreceptorilor se bazează pe faptul că HTA este rezultatul resetării baroreceptorilor din arcul aortic, permiţând ca o presiune proximală crescută să perfuzeze organele distale de obstrucţie. Un debit cardiac anormal de mare şi un mecanism reflex neural stau la baza dezvoltării HTA în această teorie (care însă nu a fost foarte bine testată până în prezent).

### (2) Fistula arterio-venoasă

Fistulele arterio-venoase sunt malformaţii ale sistemului vascular periferic, localizările predominante la copii fiind: intracraniană, hepatică, pulmonară, la nivelul extremităţilor sau a peretelui toracic. Deşi în majoritatea lor – congenitale, ele pot fi şi rezultatul unui traumatism, o manifestare a sindromului Rendu – Osler sau pot fi create artificial (în vederea hemodializei).

În comunicările arterio-venoase largi sângele arterial circulă spre un sistem venos cu presiune joasă. Treptat va apare o scădere a fluxului arterial în amonte de fistulă şi consecutiv, rezistenţa arterială sistemică va scădea datorită „extinderii" circulatorii a sângelui la nivelul fistulei. Mecanismele compensatorii includ tahicardia şi creşterea debitului sistolic.

Pacienţii cu fistulă naturală arterio-venoasă largă prezintă în mod curent HTA sistolică, aceasta fiind consecinţa unei diminuări progresive a funcţiei diastolice: umplerea ventriculară diastolică prelungită şi întinderea miocardică creşte contractilitatea miocardică. Debitul sistolic crescut, asociat cu scăderea rezistenţei vasculare periferice determină HTA sistolică precum şi o sporire a amplitudinii pulsului.

### (3) Policitemia şi hipervâscozitatea

O creştere acută sau cronică a vâscozităţii sangvine cauzată de policitemie sau transfuzie de masă eritrocitară produce o creştere a TA prin afectarea stressului mecanic dintre straturile de fluide din interiorul vasului şi printr-o creştere a rezistenţei

fluxului sangvin. Hematocritul, fibrinogenul plasmatic şi vâscozitatea sangvină sau plasmatică se corelează direct cu TA. Unul dintre mecanismele postulate ar fi o pierdere disproporţionată a stimulului hipoxemic local (probabil factorul de relaxare endotelială) necesar vasodilataţiei periferice.

### c) HTA de cauză endocrină

#### (1) Feocromocitomul

Fecocromocitomul este o tumoră ce conţine ţesut cromafin, secretor de catecolamine, cum ar fi epinefrina, norepinefrina şi ocazional dopamina. De obicei predomină norepinefrina, secreţia de dopamină fiind adesea asociată cu feocromocitomul malign. Cea mai frecventă localizare este medulosuprarenala (90%), dar se descriu şi situsuri extraadrenale cum ar fi ariile paraaortice, hilul ficatului sau al rinichilor, ganglionii simpatici, vezica urinară, toracele etc. În 10% cazuri este bilateral, iar 10% – malign.

Hipertensiunea arterială este manifestarea cardiovasculară majoră a feocromocitomului. Uneori labilitatea sa este un caracter distinctiv între diverse forme de HTA. O astfel de variabilitate a TA la aceşti pacienţi s-a dovedit a fi datorată nu numai descărcărilor episodice de catecolamine ci şi unei reduceri a volumului plasmatic, ca şi afectării reflexelor sistemului nervos simpatic.

Caracterul secretor al feocromocitomului variază considerabil. Tumorile mici tind să secrete cantităţi mari de catecolamine, în timp ce tumorile mari, cu capacitate de stocare şi metabolizare a unor cantităţi importante de catecolamine, tind să secrete mai puţin din conţinutul lor, şi cea mai mare parte în acest caz este secretată în formă inactivă.

Frecvenţa şi severitatea semnelor şi simptomelor sunt legate cel mai probabil tot de caracterul secretor al tumorii. Cele cu eliberare continuă a unor mari cantităţi de catecolamine pot induce HTA susţinută, uneori cu paroxisme, datorită faptului că receptorii adrenergici sunt desensibilizaţi după o expunere prelungită la agoniştii lor; tumorile mai puţin active dar cu eliberare ciclică a catecolaminelor induc paroxisme de HTA, cu simptome clasice de feocromocitom, receptorii în acest caz fiind mai responsivi.

Există două tipuri majore de receptori adrenergici: α şi β, subdivizaţi în α1, α2 şi respectiv β1, β2. Receptorii b sunt stimulaţi prin intermediul sistemului adenil ciclaza, conducînd la eliberarea de cAMP, mesagerul mediator al proprietăţilor catecolaminelor în sistemele şi organele afectate. β2 stimularea determină vasodilataţie, iar β1 stimularea are efecte cronotrope şi inotrope pozitive.

Stimularea α1 receptorilor duce la creşterea concentraţiei intracelulare a calciului, ceea ce potenţează vasoconstricţia. α2 receptorii sunt localizaţi pe nervii terminali şi mediază eliberarea neurală de epinefrină, blocarea lor producând creşterea activităţii

catecolaminelor iar stimularea lor – scăderea activităţii catecolaminelor (prin mecanisme de feed-back). Norepinefrina determină o vasoconstricţie generalizată, cu creşterea TA sistolice şi diastolice, fără o creştere a debitului cardiac.

Natura semnelor şi simptomelor clinice reflectă tipul catecolaminic predominant secretat. Norepinefrina produce predominent vasoconstricţie α mediată şi HTA diastolică; epinefrina determină preponderent stimulare cardiacă β mediată şi HTA sistolică, tahicardie, transpiraţii, tremurături.

## (2) Hiperaldosteronismul primar

Hiperaldosteronismul primar se referă la o stare clinică în care procesul patologic este localizat la nivel adrenal, în absenţa unui stimul exogen. El desemnează un grup de perturbări caracterizate prin producţie excesivă de aldosteron de către zona glomerulară a cortexului suprarenal, independentă de sistemul renină – angiotensină. Cauzele principale sunt adenomul glomerular şi hiperplazia bilaterală de suprarenală.

Excesul de mineralocorticoizi se caracterizează prin hipokaliemie, HTA, o creştere a volumului extracelular şi supresie a sistemului renină angiotensină. Se pare că efectul hipertensiv al adosteronului este legat de efectele asupra receptorilor mineralocorticoizi (la nivelul tubului distal), conducând în final la retenţie sodată, ceea ce invariabil produce o expansiune de volum, şi consecutiv o supresie a activităţii SRA şi o creştere a debitului cardiac. Odată cu administrarea diureticelor, scăderea TA este legată direct de reducerea volumului plasmatic. Creşterea asociată a rezistenţei periferice este indusă de creşterea reactivităţii şi a modificărilor structurale ale vaselor sanguine.

## (3) Sindromul Cushing

Cortexul adrenal produce 3 tipuri principale de steroizi, luând forma substraturilor de colesterol. Aceştia sunt reprezentaţi de cortisol – secretat de zona fasciculata, aldosteron – din zona glomerulosa şi androgeni – din zona reticularis. Excesul producţiei de cortisol defineşte sindromul Cushing. Acest exces poate fi de natură endogenă (forme idiopatice ACTH dependente sau independente) sau exogenă (iatrogenă), prin administrare de steroizi exogeni.

În plus faţă de proprietăţile glucocorticoide (abilitatea de a promova gluconeogeneza via metabolism lipidic şi metabolism proteic), cortisolul are şi efecte antiinflamatoare şi slabe proprietăţi mineralocorticoide. Deşi acestea din urmă sunt slabe comparativ cu efectele aldosteronului, în condiţiile unui exces cortisolic apar efecte mineralocorticoide importante, cu consecinţe asupra volumului intravascular şi tensiunii arteriale.

Hipertensiunea este un semn clinic frecvent în sindromul Cushing, având o prevalenţă de aproximativ 80% la pacienţii cu această boală. Este relativ rară în

cazurile de administrare exogenă de glucocorticoizi, datorită folosirii derivaţilor de steroizi cu activitate mineralocorticoidă inferioară cortisolului. Totuşi o creştere semnificativă a TA poate apare după aproximativ 5 zile de la administrarea de cortisol în doze mari.

Mecanisme postulate în sindromul Cushing:

- activarea ATP-azei Na-K dependente
- diminuarea metabolismului catecolaminelor
- activitate crescută a feniletanolamin-N-metil-transferazei (din medulosuprarenala)
- expansiunea volumului extracelular
- creşterea producţiei hepatice de angiotensinogen
- creşterea producţiei de steroizi suprarenalieni
- creşterea sensibilitatăţii la angiotensină
- creşterea sensibilităţii la norepinefrină
- translocarea sodiului din compartimentul intracelular în cel extracelular

S-au propus mai multe teorii asupra patogeniei HTA în această boală:

*Teoria debitului cardiac*: deşi cortisolul se leagă de receptorii mineralocorticoizi, are efecte slabe efecte mineralocorticoide, cu o potenţă de 1/300 din cea a aldosteronului. Aceasta se datorează probabil conversiei cortisolului în cortizon care va forma o legătură slabă cu receptorul mineralocorticoid. Totuşi, în mod normal, cortisolul se secretă de 200 ori mai mult şi acest nivel poate să crească pînă la 1000 de ori comparativ cu al aldosteronului în sindromul Cushing. Creşterea marcată a nivelurilor de cortisol depăşeşte 11b dehidrogenaza, care transformă cortisolul în cortizon. Cortisolul se va lega astfel de receptorii mineralocorticoizi şi va determina o retenţie crescută de apă şi sodiu, cu o creştere consecutivă a volumului extracelular, ceea ce va produce HTA. În aceste condiţii, producţia simultană a altor mineralocorticoizi cum ar fi dezoxicorticosteronul (DOC) contribuie de asemeni la retenţia de apă şi Na, şi deci la creşterea TA. O altă explicaţie ar fi faptul că, glucocorticoizii pot determina o translocare a fluidelor din compartimentul intracelular în cel extracelular, rezultând un volum plasmatic crescut chiar în prezenţa unei balanţe sodate nemodificate.

Pe de altă parte însă, administrarea concomitentă a antagoniştilor de mineralocorticoizi, cum ar fi spironolactona, duce la suprimarea efectelor mineralocorticoizilor (creştere în greutate, pierdere de K) dar cu menţinerea HTA, sugerând astfel că efectele mineralocorticoizilor nu sunt în întregime responsabile de HTA în sindromul Cushing (Kaplan).

Un alt efect al cortisolului, acela asupra SNS poate fi implicat în teoria debitului cardiac din boala Cushing. Enzima feniletanolamin-N-metil-transferaza are un rol important în conversia norepinefrinei în epinefrină. Activitatea şi concentraţia acestei enzime sunt crescute în prezenţa hipercortisolismului. Astfel se produce epinefrină în exces, creşterea debitului cardiac şi creşterea TA.

*Teoria rezistenței periferice*: creșterea nivelului substratului reninei și reducerea activității diferitelor mecanisme vasodepresoare (sistemul kalicrein-kinină, prostaglandinele (PG), oxidul nitric).

Activitatea sistemului renină angiotensină a fost găsită crescută la pacienții cu sindrom Cushing și la cei cu administrare de steroizi exogeni. Ficatul pare a fi sursa substratului angiotensinogenului, necesar pentru generarea AGII care mediază și promovează constricția vasculară. În acest sens s-a constatat și o scădere marcată a TA odată cu utilizarea inhibitorilor enzimei de conversie.

*Alte mecanisme* implicate includ creșterea activității ATP-azei Na-K sau inhibiția acțiunii unor componente vasodilatatoare cum ar fi kininele și prostaglandinele. Proteina numită „macrocortin" pare a juca un rol important în teoria rezistenței periferice. Ea inhibă fosfolipaza A2 (substratul sintezei de PG), conducând astfel la scăderea nivelului de PG.

## 2.3. HTA malignă

HTA malignă este o formă particulară de HTA, cauzată de o creștere rapidă a TA, și caracterizată prin existența hemoragiilor retiniene exsudatelor și/sau edemului papilar. Această entitate clinică nu poate fi diagnosticată în absența retinopatiei hipertensive – indiciu de arteriolită hipertensivă care poate afecta deopotrivă rinichiul, cordul și sistemul nervos central.

HTA malignă are un prognostic sumbru dat fiind că indică modificări vasculare importante, frecvent și afectare renală concomitentă. Deși s-a considerat că edemul papilar este o leziune mai severă, aceasta nu pare a afecta prognosticul mai mult decât în cazul prezenței singulare a hemoragiilor sau exsudatelor (așa zisa HTA accelerată).

Studiile pe modelul animal au stabilit că modificările optice în HTA malignă se datorează unei pierderi a autoreglării vaselor retiniene și consecutiv, unei hiperperfuzii și creșteri a presiunii transmurale. Integritatea endotelială este pierdută în segmentele arteriolare dilatate, favorizând „scurgerea" constituenților plasmatici și depunerea de fibrină în peretele vasului, conducând în final la necroza fibrinoidă. Aceste modificări vor produce leziuni ischemice și de hiperperfuzie în teritoriul aferent zonelor afectate.

Un aspect important este dat de interrelația dintre nivelul TA și capacitatea de adaptare a sistemului vascular, având în vedere că nu toți pacienții supuși unei aceleați valori tensionale dezvolta HTA malignă.

HTA cronică produce îngroșarea și remodelarea peretelui arteriolar, ceea ce poate fi un mecanism adaptativ de prevenire a afectării vasculare față de stresul mecanic hipertensiv. Totuși, când TA crește brusc sau, peste un nivel critic, aceste mecanisme adaptative pot fi depășite, producând alterarea sistemului vascular.

Ca rezultat al stresului mecanic, anumite segmente ale sistemului vascular se dilată (producând un aspect de cîrnăcior – *„sausage patern"*). Permeabilitatea endotelială este crescută în aceste segmente, ceea ce duce la extravazarea fibrinogenului, depunere de fibrină în tunica medie şi necroza celulelor musculare netede (necroză fibrinoidă). Aderenţa plachetară la endoteliul alterat cu eliberarea consecutivă a factorului de creştere derivat plachetar induce migrarea celulelor musculare netede spre tunica intimă unde vor prolifera şi produce mucopolizaharide. Aceste celule produc şi colagen, rezultînd astdel o endarterită proliferativă, hiperplazie musculomucoidă şi eventual obliterare fibrotică a lumenului vascular.

Ischemia renală conduce la activarea SRA, ceea ce poate determina creşterea suplimentară a TA şi afectare vasculară progresivă. Natriureza spontană apărută precoce în cursul HTA maligne va fi urmată de depleţie de volum, cu activarea SRA şi/sau a catecolaminelor, ceea ce va spori şi mai mult nivelul TA. De asemeni este posibil ca AG II să exercite un efect vasculotoxic. Activarea cascadei coagulării în lumenul vascular afectat va produce depunere de fibrină cu coagulare intravasculară localizată. Astfel, anemia hemolitică microangiopatică este o entitate patologică frecventă în cursul HTA maligne.

### (1) Afectarea renală în HTA malignă

Modificări similare, de *necroză fibrinoidă*, apar şi la **nivelul vascularizaţiei renale** în HTA malignă. De asemeni, pot apare leziuni de *endarterită proliferativă* în arterele interlobulare. Se pare că eliberarea locală de mitogeni, cum ar fi AG II şi endotelina sintetizate din endoteliul alterat, vor promova o astfel de proliferare. Îngustarea sau obliterarea consecutivă a lumenului arterial va determina atât ischemie glomerulară şi tubulointerstiţială cât şi fibroză, leziuni care vor duce la pierderea funcţiei renale.

Modificările vaselor glomerulare conduc la insuficienţă renală asociată cu o permeabilitate glomerulară crescută, proteinurie şi hematurie.

### (2) Afectarea vasculară sistemică în HTA malignă

Modificarea morfopatologică caracteristică în HTA malignă *este necroza fibrinoidă*. Structura normală a peretelui vascular dispare, fiind înlocuită de un material „fibrinoid – like". Necroza fibrinoidă este de obicei asociată cu arii focale de vasodilataţie şi permeabilitate crescută. Aceste modificări sunt în principal rezultatul unui efect mecanic. Endoteliul segmentelor dilatate prezintă disrupţii iar peretele vascular devine permeabil chiar faţă de particule mari (ex : carbon coloidal). Permeabilitatea crescută permite exsudarea plasmei în tunica medie, cu distrucţie locală tisulară. Intima devine intens îngroşată de către inelele concentrice de colagen aproape până la obliterare. Acest răspuns trofic rezultă probabil din expunerea ţesutului subendotelial

la factorii de creştere, într-un mod similar modificărilor trofice ce apar în placa ateromatoasă.

(3) Afectarea retiniană în HTA malignă

Afectarea retiniană este sine qua non-ul HTA maligne. Apariţia hemoragiilor striate sau a petelor albicioase ("*cotton wool spots*") semnifică începutul dezvoltării necrozei fibrinoide şi a endarteritei proliferative în rinichi şi alte organe. Astfel, prezenţa retinopatiei hipertensive prezice apariţia insuficienţei renale terminale sau a altor complicaţii hipertensive ameninţătoare în interval de 1 an, dacă nu se realizează un control adecvat al TA.

(4) Afectarea cerebrală

Vasele cerebrale de rezistenţă reacţionează de obicei prin vasoconstricţie în prezenţa unei presiuni crescute şi vasodilataţie în cazul scăderii TA, pentru a menţine o circulaţie constantă. Hipertrofia acestor vase pare a îndeplini o funcţie protectivă, procesul de autoreglare descris mai sus fiind intensificat în HTA de durată. Cînd TA depăşeşte pragul de declanşare al procesului de autoreglare, apar arii focale de vasodilataţie şi edem. În particular pot apare hemoragii, zone de ischemie localizată şi infarct – modificări ce stau la baza tabloului clinic de encefalopatie. Reducerea fluxului sangvin sub pragul necesar iniţierii autoreglării va reduce fluxul sangvin cerebral şi poate precipita un infarct cerebral.

Accidentul vascular cerebral este rar citat la copil, în schimb paralizia facială este o manifestare frecventă a HTA maligne la tineri.

## Hipertensiunea arterială la nou născut

Hipertensiunea arterială (HTA) la nou născut are cel mai frecvent o cauză renală. Din acest motiv, evaluarea şi îngrijirea acestor cazuri necesită prezenţa nefrologului.

### Definiţie

Atât nou născuţii la termen cât şi prematurii prezintă valoarea tensiunii arteriale în strânsă dependenţă cu vârsta gestaţională şi greutatea la naştere.

Friedman şi Hustead consideră HTA sistolică o valoare ce depăşeşte 113 mm Hg la treimăsurători consecutive timp de şase săptămâni. În studiile lor aceşti autori au remarcat că tendinţa la HTA a fost prezentă la copiii care au prezentat scorul APGAR scăzut şi au necesitat asistenţă în serviciul de reanimare o perioadă mai lungă de timp.

## Metoda de măsurare

Măsurarea valorii TA la un nou născut este dificilă. Rezultatele pot fi influenţate de metodologia utilizată, mărimea manşetei sau starea de veghe sau somn a sugarului în momentul măsurătorii.

Valorile corecte sunt furnizate de măsurarea TA direct prin cateterul plasat arterial în serviciile de terapie intensivă. Metodele automate sau oscilometrice pot furniza valori exacte, uneori puţin diferite de cele sângerânde.

## Etiologie

Cauzele cele mai frecvent întâlnite de HTA la nou născut, citate de J.T.Flynn (2000) sunt :

1. Cauze reno-vasculare
   - trombolembolism
   - stenoza arterei renale
   - tromboza venei renale
   - rubeola congenitală
2. Cauze reno-parenchimatoase
   a. congenitale
      - boala renală polichistică
      - displazia renală plochistică
      - scleroza tuberoasă
      - hipoplazia unilaterală
      - sindromul nefrotic congenital
      - stenoza joncţiunii bazineto-ureterale

   b. Câştigate
      - necroza corticală
      - necroza tubulară acută
      - sindromul hemolitic şi uremic
3. Cauze cardiace
   - coarctaţia de aortă toracică
4. Cauze pulmonare
   - displazia bronhopulmonară
5. Cauze endocrine
   - hiperplazia congenitală a suprarenalei
   - hiperaldosteronismul primar
   - hipertiroidism

6. Intoxicaţii
   - dexametazonă
   - intoxicaţie cu vitamina D
   - teofilina
   - cafeina
   - medicamente care conţin substanţe adrenergice
   - intoxicaţii materne cu droguri
7. Neoplazii
   - tumora Wilms
   - neuroblastom
   - nefrom mesoblastic
8. Cauze neurologice
   - hipertensiunea intracraniană
   - convulsii
   - durere
   - disautonomia familială
9. Diverse
   - nutriţia parenterală totală
   - omfalocelul
   - asfixia neonatală
   - oxigenarea prin membrană extracorporeală

Cauzele renovasculare sunt implicate cel mai des în producerea HTA la nou născut. Trombembolismul arterei renale se produce mai frecvent după utilizarea arterei ombilicale în manevrele de reanimare ale nou născutului sau pentru diagnostic (aortografie).

Boala polichstică autosomal recesivă sau dominantă poate fi prezentă la nou născut caracterizându-se prin mase abdominale palpabile (contact lombar) şi HTA. Copiii cu boală recesivă pot ajunge în primul an de viaţă la forme severe de HTA şi pot avea risc de insuficienţă cardiacă congestică.

Dintre bolile parenchimatoase renale câştigate, necroza tubulară acută sau necroza corticală pot fi acompaniate de HTA severă. Displazia bronhopulmonară este frecvent asociată cu HTA. Patogenia ei este neclară, dar este postulată posibilitatea intervenţiei hipoxemiei. Nu se ştie în ce măsură producerea HTA poate fi atribuită hipoxemiei, ventilaţiei mecanice, oxigenoterapiei sau a medicaţiei utilizate (miofilin, diuretice, bronhodilatatoare).

Cauzele iatrogene de HTA constitue o categorie aparte. Medicaţia administrată în timpul tratamentului bronhopneumopatiilor poate produce HTA (dexametazona, miofilinul, adrenalina, etc). Copiii care primesc o nutriţie parenterală totală pot dezvolta HTA prin creşterea aportului de lichide şi sare.

Substanţele ingerate în timpul sarcinei pot determina HTA la nou născut. Este cazul drogurilor pe care unele femei însărcinate continuă să şi le autoadministreze (cocaina, heroină).

Dintre cauzele diverse care pot determina HTA la nou născut trebuie subliniată utilizarea oxigenării membranare extracorporeale (ECMO). Patogeneza este neclară, fiind implicaţi mai mulţi factori : modificări ale echilibrelor hidroelectrolitice, producerea hemoragiilor intracraniene, tulburări ale baroreceptorilor atriali.

## Tablou clinic şi diagnostic de laborator

La mulţi copii HTA este asimptomatică şi se descoperă numai prin monitorizare atentă. Totuşi, la multe cazuri care ajung în serviciul de terapie intensivă sugestia de HTA severă este dată de de prezenţa insuficienţei cardiace congestive. Un tablou clinic caracterizat de inapetenţă, tahipnee inexplicate, apariţia perioadelor de apnee, letargie intercalate de perioade de agitaţie mergând până la convulsii poate fi de asemenea sugestivă pentru o HTA.

În evaluarea etiologică istoricul joacă un rol important (expunerile patologice antenatale, medicaţia utilizată în timpul naşterii sau antenatal,utilizarea unor manevre ca plasarea de cateter ombilical, medicaţie utilizată la nou născut).

Examenul clinic va releva eventualele caractere dismorfice ale nou născutului. Examenul atent al cordului şi al abdomenului trebuie efectuat pentru a evidenţia eventuale mase lombare, sufluri epigastrice sau lombare (stenoză de arteră renală).

Măsurarea TA la toate membrele va scoate din discuţie coarctaţia de aortă.

Datele de laborator necesare pentru evaluarea HTA la nou născut sunt următoarele :

- evaluarea funcţiei renale prin examen de urină (sumar urină, urocultură) şi determinarea ureei şi creatininei sangvine vor atrage atenţia asupra unei boli parenchimatoase
- hemoleucograma şi numărarea plachetelor vor fi modificate în stările infecţioase, anemii severe sau sindrom hemolitic şi uremic
- ecografia renală, metodă neagresivă, poate furniza date asupra dimensiunilor renale şi a sistemului pielocaliceal (tumori, hidronefroză).

Activitatea reninei plasmatice crescută poate sugera o stenoză de arteră renală deşi uneori aceste afecţiuni pot prezenta valori normale ale reninei plasmatice la nou născut.

Scintigrafia cu izotopi poate arăta o perfuzie anormală a rinichiului în fenomenul de tromboembolism. Metoda este dificil de aplicat la această vârstă.

Copiii cu HTA severă pot fi supuşi unei angiografii care furnizează date precise în HTA prin stenoză vasculară. Metodologia de lucru este dificilă datorită calibrului mic al venei femurale. Din aceste motive este bine ca HTA să fie combătută medicamentos până la momentul când se pot utiliza aceste tehnici de diagnostic.

## Tratament

Există foarte puţine date asupra utilizării antihipertensivelor pe cale i.v. la nou născut. Utilizarea lor este marcată în special în formele severe de HTA cu risc de producere a accidentelor cardiace şi neurologice.

Cele mai utilizate antihipertensive i.v. sunt:

- nicardipina, blocant al canalelor de Ca – se administrează i.v. în doză de 1-3 μg/Kgc/min în perfuzie continuă, cu monitorizarea pulsului. Poate cauza tahicardie reflexă.
- Nitroprusiatul de Na este un vasodilatator venos şi arterial. Doza este de 0,5-10 μg/Kgc/min, în perfuzie continuă
- Labetalolul este un alfa şi beta blocant. Se administrează în doză de 0,2-1 mg/Kgc/doză în perfuzie continuă sau bolus
- Enalaprilul, un inhibitor al enzimei de conversie se administrează lent, într-o perioadă de 5-10 minute, în două de 15 μg/Kgc, putându-se repeta la 8-24 ore. Poate determina hipotensiune prelungită. Prin prelungirea curei poate induce o scădere a perfuziei renale cu insuficienţă renală.

Dintre antihipertensivele orale cele mai utilizate sunt:

- captoprilul – în doză de 0,01-0,5 mg/kgc/doză, maxim 6 mg/zi. Trebuie monitorizateă creatinina serică şi nivelul potasiului
- amlodipina, blocant al canalului de calciu se administrează în doză de 0,1-0,3 mg/kgc/doză, maxim 0,6 mg/kgc/zi
- propranololul – se administrează în doză de 1 mg/kgc/doză, maxim 10 mg/kgc/zi
- clonidina – este un alfa agonist central care se administrează în doză de 0,05-0,1 mg/doză. Poate induce somnolenţă şi uscpciunea mucoaselor. Întreruperea bruscă a tratamentului poate produce rebound al HTA.

Intervenţiile chirurgicale pot fi indicate în HTA secundară tumorală (tumora Wilms, neuroblastom). În cazul HTA malignă secundară unei boli renale polichistice se poate ajunge la nefrectomie bilaterală.

## Prognostic

Prognosticul depinde de boala de bază. HTA legată de cateterizarea venei ombilicale se poate rezolva sub tratament antihipertensiv într-o perioadă de timp. Alte forme de HTA secundară bolii polichistice sau a altor afecţiuni parenchimatoase renale se pot prelungi dincolo de perioada de sugar.

Copiii care au beneficiat de corecţia chirurgicală a stenozei de arteră renală sau coarctaţia de aortă pot dezvolta ulterior HTA prin restenozarea arterelor la nivelul suturilor.

## Valorile normale ale tensiunii arteriale la copil

| Valorile tensiunii arteriale la băieți – percentile pentru talie și greutate | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | TA Sistolică (mmHg) | | | | | | | TA Diastolică (mmHg) | | | | | | |
| | | Percentile ale taliei | | | | | | | Percentile ale greutății | | | | | | |
| Vârsta (ani) | TA Percentile | 5 | 10 | 25 | 50 | 75 | 90 | 95 | 5 | 10 | 25 | 50 | 75 | 90 | 95 |
| 1 | 50 | 80 | 81 | 83 | 85 | 87 | 88 | 89 | 34 | 35 | 36 | 37 | 38 | 39 | 39 |
| | 90 | 94 | 95 | 97 | 99 | 100 | 102 | 103 | 49 | 50 | 51 | 52 | 53 | 53 | 54 |
| | 95 | 98 | 99 | 101 | 103 | 104 | 106 | 106 | 54 | 54 | 55 | 56 | 57 | 58 | 58 |
| | 99 | 105 | 106 | 108 | 110 | 112 | 113 | 114 | 61 | 62 | 63 | 64 | 65 | 66 | 66 |
| 2 | 50 | 84 | 85 | 87 | 88 | 90 | 92 | 92 | 39 | 40 | 41 | 42 | 43 | 44 | 44 |
| | 90 | 97 | 99 | 100 | 102 | 104 | 105 | 106 | 54 | 55 | 56 | 57 | 58 | 58 | 59 |
| | 95 | 101 | 102 | 104 | 106 | 108 | 109 | 110 | 59 | 59 | 60 | 61 | 62 | 63 | 63 |
| | 99 | 109 | 110 | 111 | 113 | 115 | 117 | 117 | 66 | 67 | 68 | 69 | 70 | 71 | 71 |
| 3 | 50 | 86 | 87 | 89 | 91 | 93 | 94 | 95 | 44 | 44 | 45 | 46 | 47 | 48 | 48 |
| | 90 | 100 | 101 | 103 | 105 | 107 | 108 | 109 | 59 | 59 | 60 | 61 | 62 | 63 | 63 |
| | 95 | 104 | 105 | 107 | 109 | 110 | 112 | 113 | 63 | 63 | 64 | 65 | 66 | 67 | 67 |
| | 99 | 111 | 112 | 114 | 116 | 118 | 119 | 120 | 71 | 71 | 72 | 73 | 74 | 75 | 75 |
| 4 | 50 | 88 | 89 | 91 | 93 | 95 | 96 | 97 | 47 | 48 | 49 | 50 | 51 | 51 | 52 |
| | 90 | 102 | 103 | 105 | 107 | 109 | 110 | 111 | 62 | 63 | 64 | 65 | 66 | 66 | 67 |
| | 95 | 106 | 107 | 109 | 111 | 112 | 114 | 115 | 66 | 67 | 68 | 69 | 70 | 71 | 71 |
| | 99 | 113 | 114 | 116 | 118 | 120 | 121 | 122 | 74 | 75 | 76 | 77 | 78 | 78 | 79 |
| 5 | 50 | 90 | 91 | 93 | 95 | 96 | 98 | 98 | 50 | 51 | 52 | 53 | 54 | 55 | 55 |
| | 90 | 104 | 105 | 106 | 108 | 110 | 111 | 112 | 65 | 66 | 67 | 68 | 69 | 69 | 70 |
| | 95 | 108 | 109 | 110 | 112 | 114 | 115 | 116 | 69 | 70 | 71 | 72 | 73 | 74 | 74 |
| | 99 | 115 | 116 | 118 | 120 | 121 | 123 | 123 | 77 | 78 | 79 | 80 | 81 | 81 | 82 |
| 6 | 50 | 91 | 92 | 94 | 96 | 98 | 99 | 100 | 53 | 53 | 54 | 55 | 56 | 57 | 57 |
| | 90 | 105 | 106 | 108 | 110 | 111 | 113 | 113 | 68 | 68 | 69 | 70 | 71 | 72 | 72 |
| | 95 | 109 | 110 | 112 | 114 | 115 | 117 | 117 | 72 | 72 | 73 | 74 | 75 | 76 | 76 |
| | 99 | 116 | 117 | 119 | 121 | 123 | 124 | 125 | 80 | 80 | 81 | 82 | 83 | 84 | 84 |
| 7 | 50 | 92 | 94 | 95 | 97 | 99 | 100 | 101 | 55 | 55 | 56 | 57 | 58 | 59 | 59 |
| | 90 | 106 | 107 | 109 | 111 | 113 | 114 | 115 | 70 | 70 | 71 | 72 | 73 | 74 | 74 |
| | 95 | 110 | 111 | 113 | 115 | 117 | 118 | 119 | 74 | 74 | 75 | 76 | 77 | 78 | 78 |
| | 99 | 117 | 118 | 120 | 122 | 124 | 125 | 126 | 82 | 82 | 83 | 84 | 85 | 86 | 86 |
| 8 | 50 | 94 | 95 | 97 | 99 | 100 | 102 | 102 | 56 | 57 | 58 | 59 | 60 | 60 | 61 |
| | 90 | 107 | 109 | 110 | 112 | 114 | 115 | 116 | 71 | 72 | 72 | 73 | 74 | 75 | 76 |
| | 95 | 111 | 112 | 114 | 116 | 118 | 119 | 120 | 75 | 76 | 77 | 78 | 79 | 79 | 80 |
| | 99 | 119 | 120 | 122 | 123 | 125 | 127 | 127 | 83 | 84 | 85 | 86 | 87 | 87 | 88 |
| 9 | 50 | 95 | 96 | 98 | 100 | 102 | 103 | 104 | 57 | 58 | 59 | 60 | 61 | 61 | 62 |
| | 90 | 109 | 110 | 112 | 114 | 115 | 117 | 118 | 72 | 73 | 74 | 75 | 76 | 76 | 77 |
| | 95 | 113 | 114 | 116 | 118 | 119 | 121 | 121 | 76 | 77 | 78 | 79 | 80 | 81 | 81 |
| | 99 | 120 | 121 | 123 | 125 | 127 | 128 | 129 | 84 | 85 | 86 | 87 | 88 | 88 | 89 |
| 10 | 50 | 97 | 98 | 100 | 102 | 103 | 105 | 106 | 58 | 59 | 60 | 61 | 61 | 62 | 63 |
| | 9 | 111 | 112 | 114 | 115 | 117 | 119 | 119 | 73 | 73 | 74 | 75 | 76 | 77 | 78 |
| | 95 | 115 | 116 | 117 | 119 | 121 | 122 | 123 | 77 | 78 | 79 | 80 | 81 | 81 | 82 |
| | 99 | 122 | 123 | 125 | 127 | 128 | 130 | 130 | 85 | 86 | 86 | 88 | 88 | 89 | 90 |

**Valorile tensiunii arteriale la băieţi–percentile pentru talie şi greutate-continuare**

| Vârsta (ani) | TA Percentile | TA Sistolică (mmHg) – Percentile ale taliei | | | | | | | TA Diastolică (mmHg) – Percentile ale greutăţii | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 5 | 10 | 25 | 50 | 75 | 90 | 95 | 5 | 10 | 25 | 50 | 75 | 90 | 95 |
| 11 | 50 | 99 | 100 | 102 | 104 | 105 | 107 | 107 | 59 | 59 | 60 | 61 | 62 | 63 | 63 |
| | 90 | 113 | 114 | 115 | 117 | 119 | 120 | 121 | 74 | 74 | 75 | 76 | 77 | 78 | 78 |
| | 95 | 117 | 118 | 119 | 121 | 123 | 124 | 125 | 78 | 78 | 79 | 80 | 81 | 82 | 82 |
| | 99 | 124 | 125 | 127 | 129 | 130 | 132 | 132 | 86 | 86 | 87 | 88 | 89 | 90 | 90 |
| 12 | 50 | 101 | 102 | 104 | 106 | 108 | 109 | 110 | 59 | 60 | 61 | 62 | 63 | 63 | 64 |
| | 90 | 115 | 116 | 118 | 120 | 121 | 123 | 123 | 74 | 75 | 75 | 76 | 77 | 78 | 79 |
| | 95 | 119 | 120 | 122 | 123 | 125 | 127 | 127 | 78 | 79 | 80 | 81 | 82 | 82 | 83 |
| | 99 | 126 | 127 | 129 | 131 | 133 | 134 | 135 | 86 | 87 | 88 | 89 | 90 | 90 | 91 |
| 13 | 50 | 104 | 105 | 106 | 108 | 110 | 111 | 112 | 60 | 60 | 61 | 62 | 63 | 64 | 64 |
| | 90 | 117 | 118 | 120 | 122 | 124 | 125 | 126 | 75 | 75 | 76 | 77 | 78 | 79 | 79 |
| | 95 | 121 | 122 | 124 | 126 | 128 | 129 | 130 | 79 | 79 | 80 | 81 | 82 | 83 | 83 |
| | 99 | 128 | 130 | 131 | 133 | 135 | 136 | 137 | 87 | 87 | 88 | 89 | 90 | 91 | 91 |
| 14 | 50 | 106 | 107 | 109 | 111 | 113 | 114 | 115 | 60 | 61 | 62 | 63 | 64 | 65 | 65 |
| | 90 | 120 | 121 | 123 | 125 | 126 | 128 | 128 | 75 | 76 | 77 | 78 | 79 | 79 | 80 |
| | 95 | 124 | 125 | 127 | 128 | 130 | 132 | 132 | 80 | 80 | 81 | 82 | 83 | 84 | 84 |
| | 99 | 131 | 132 | 134 | 136 | 138 | 139 | 140 | 87 | 88 | 89 | 90 | 91 | 92 | 92 |
| 15 | 50 | 109 | 110 | 112 | 113 | 115 | 117 | 117 | 61 | 62 | 63 | 64 | 65 | 66 | 66 |
| | 90 | 122 | 124 | 125 | 127 | 129 | 130 | 131 | 76 | 77 | 78 | 79 | 80 | 80 | 81 |
| | 95 | 126 | 127 | 129 | 131 | 133 | 134 | 135 | 81 | 81 | 82 | 83 | 84 | 85 | 85 |
| | 99 | 134 | 135 | 136 | 138 | 140 | 142 | 142 | 88 | 89 | 90 | 91 | 92 | 93 | 93 |
| 16 | 50 | 111 | 112 | 114 | 116 | 118 | 119 | 120 | 63 | 63 | 64 | 65 | 66 | 67 | 67 |
| | 90 | 125 | 126 | 128 | 130 | 131 | 133 | 134 | 78 | 78 | 79 | 80 | 81 | 82 | 82 |
| | 95 | 129 | 130 | 132 | 134 | 135 | 137 | 137 | 82 | 83 | 83 | 84 | 85 | 86 | 87 |
| | 99 | 136 | 137 | 139 | 141 | 143 | 144 | 145 | 90 | 90 | 91 | 92 | 93 | 94 | 94 |
| 17 | 50 | 114 | 115 | 116 | 118 | 120 | 121 | 122 | 65 | 66 | 66 | 67 | 68 | 69 | 70 |
| | 90 | 127 | 128 | 130 | 132 | 134 | 135 | 136 | 80 | 80 | 81 | 82 | 83 | 84 | 84 |
| | 95 | 131 | 132 | 134 | 136 | 138 | 139 | 140 | 84 | 85 | 86 | 87 | 87 | 88 | 89 |
| | 99 | 139 | 140 | 141 | 143 | 145 | 146 | 147 | 92 | 93 | 93 | 94 | 95 | 96 | 97 |

TA, tensiune arterială

* Percentila 90 este 1.28 DS, percentila 95 este 1.645 DS şi percentila 99 este 2.326 DS peste medie.

| Tensiunea arterială la fete – percentile pentru vârstă și talie | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | TA sistolică (mmHg) | | | | | | | TA diastolică (mmHg) | | | | | | |
| | | Percentile ale taliei | | | | | | | Percentile ale taliei | | | | | | |
| Vârsta (ani) | TA Percentile | 5 | 10 90 | 25 | 50 | 75 | | 95 | 5 | 10 90 | 25 | 50 | 75 | | 95 |
| 1 | 50 | 83 | 84 | 85 | 86 | 88 | 89 | 90 | 38 | 39 | 39 | 40 | 41 | 41 | 42 |
| | 90 | 97 | 97 | 98 | 100 | 101 | 102 | 103 | 52 | 53 | 53 | 54 | 55 | 55 | 56 |
| | 95 | 100 | 101 | 102 | 104 | 105 | 106 | 107 | 56 | 57 | 57 | 58 | 59 | 59 | 60 |
| | 99 | 108 | 108 | 109 | 111 | 112 | 113 | 114 | 64 | 64 | 65 | 65 | 66 | 67 | 67 |
| 2 | 50 | 85 | 85 | 87 | 88 | 89 | 91 | 91 | 43 | 44 | 44 | 45 | 46 | 46 | 47 |
| | 90 | 98 | 99 | 100 | 101 | 103 | 104 | 105 | 57 | 58 | 58 | 59 | 60 | 61 | 61 |
| | 95 | 102 | 103 | 104 | 105 | 107 | 108 | 109 | 61 | 62 | 62 | 63 | 64 | 65 | 65 |
| | 99 | 109 | 110 | 111 | 112 | 114 | 115 | 116 | 69 | 69 | 70 | 70 | 71 | 72 | 72 |
| 3 | 50 | 86 | 87 | 88 | 89 | 91 | 92 | 93 | 47 | 48 | 48 | 49 | 50 | 50 | 51 |
| | 90 | 100 | 100 | 102 | 103 | 104 | 106 | 106 | 61 | 62 | 62 | 63 | 64 | 64 | 65 |
| | 95 | 104 | 104 | 105 | 107 | 108 | 109 | 110 | 65 | 66 | 66 | 67 | 68 | 68 | 69 |
| | 99 | 111 | 111 | 113 | 114 | 115 | 116 | 117 | 73 | 73 | 74 | 74 | 75 | 76 | 76 |
| 4 | 50 | 88 | 88 | 90 | 91 | 92 | 94 | 94 | 50 | 50 | 51 | 52 | 52 | 53 | 54 |
| | 90 | 101 | 102 | 103 | 104 | 106 | 107 | 108 | 64 | 64 | 65 | 66 | 67 | 67 | 68 |
| | 95 | 105 | 106 | 107 | 108 | 110 | 111 | 112 | 68 | 68 | 69 | 70 | 71 | 71 | 72 |
| | 99 | 112 | 113 | 114 | 115 | 117 | 118 | 119 | 76 | 76 | 76 | 77 | 78 | 79 | 79 |
| 5 | 50 | 89 | 90 | 91 | 93 | 94 | 95 | 96 | 52 | 53 | 53 | 54 | 55 | 55 | 56 |
| | 90 | 103 | 103 | 105 | 106 | 107 | 109 | 109 | 66 | 67 | 67 | 68 | 69 | 69 | 70 |
| | 95 | 107 | 107 | 108 | 110 | 111 | 112 | 113 | 70 | 71 | 71 | 72 | 73 | 73 | 74 |
| | 99 | 114 | 114 | 116 | 117 | 118 | 120 | 120 | 78 | 78 | 79 | 79 | 80 | 81 | 81 |
| 6 | 50 | 91 | 92 | 93 | 94 | 96 | 97 | 98 | 54 | 54 | 55 | 56 | 56 | 57 | 58 |
| | 90 | 104 | 105 | 106 | 108 | 109 | 110 | 111 | 68 | 68 | 69 | 70 | 70 | 71 | 72 |
| | 95 | 108 | 109 | 110 | 111 | 113 | 114 | 115 | 72 | 72 | 73 | 74 | 74 | 75 | 76 |
| | 99 | 115 | 116 | 117 | 119 | 120 | 121 | 122 | 80 | 80 | 80 | 81 | 82 | 83 | 83 |
| 7 | 50 | 93 | 93 | 95 | 96 | 97 | 99 | 99 | 55 | 56 | 56 | 57 | 58 | 58 | 59 |
| | 90 | 106 | 107 | 108 | 109 | 111 | 112 | 113 | 69 | 70 | 70 | 71 | 72 | 72 | 73 |
| | 95 | 110 | 111 | 112 | 113 | 115 | 116 | 116 | 73 | 74 | 74 | 75 | 76 | 76 | 77 |
| | 99 | 117 | 118 | 119 | 120 | 122 | 123 | 124 | 81 | 81 | 82 | 82 | 83 | 84 | 84 |
| 8 | 50 | 95 | 95 | 96 | 98 | 99 | 100 | 101 | 57 | 57 | 57 | 58 | 59 | 60 | 60 |
| | 90 | 108 | 109 | 110 | 111 | 113 | 114 | 114 | 71 | 71 | 71 | 72 | 73 | 74 | 74 |
| | 95 | 112 | 112 | 114 | 115 | 116 | 118 | 118 | 75 | 75 | 75 | 76 | 77 | 78 | 78 |
| | 99 | 119 | 120 | 121 | 122 | 123 | 125 | 125 | 82 | 82 | 83 | 83 | 84 | 85 | 86 |
| 9 | 50 | 96 | 97 | 98 | 100 | 101 | 102 | 103 | 58 | 58 | 58 | 59 | 60 | 61 | 61 |
| | 90 | 110 | 110 | 112 | 113 | 114 | 116 | 116 | 72 | 72 | 72 | 73 | 74 | 75 | 75 |
| | 95 | 114 | 114 | 115 | 117 | 118 | 119 | 120 | 76 | 76 | 76 | 77 | 78 | 79 | 79 |
| | 99 | 121 | 121 | 123 | 124 | 125 | 127 | 127 | 83 | 83 | 84 | 84 | 85 | 86 | 87 |
| 10 | 50 | 98 | 99 | 100 | 102 | 103 | 104 | 105 | 59 | 59 | 59 | 60 | 61 | 62 | 62 |
| | 90 | 112 | 112 | 114 | 115 | 116 | 118 | 118 | 73 | 73 | 73 | 74 | 75 | 76 | 76 |
| | 95 | 116 | 116 | 117 | 119 | 120 | 121 | 122 | 77 | 77 | 77 | 78 | 79 | 80 | 80 |
| | 99 | 123 | 123 | 125 | 126 | 127 | 129 | 129 | 84 | 84 | 85 | 86 | 86 | 87 | 88 |

**Tensiunea arterială la fete – percentile pentru vârstă şi talie (continuare)**

| Vârsta (ani) | TA Percentile | TA sitolică (mmHg) Percentile ale taliei 5 | 10 | 25 | 50 | 75 | 90 | 95 | TA diastolică (mmHg) Percentile ale taliei 5 | 10 | 25 | 50 | 75 | 90 | 95 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 11 | 50 | 100 | 101 | 102 | 103 | 105 | 106 | 107 | 60 | 60 | 60 | 61 | 62 | 63 | 63 |
| | 90 | 114 | 114 | 116 | 117 | 118 | 119 | 120 | 74 | 74 | 74 | 75 | 76 | 77 | 77 |
| | 95 | 118 | 118 | 119 | 121 | 122 | 123 | 124 | 78 | 78 | 78 | 79 | 80 | 81 | 81 |
| | 99 | 125 | 125 | 126 | 128 | 129 | 130 | 131 | 85 | 85 | 86 | 87 | 87 | 88 | 89 |
| 12 | 50 | 102 | 103 | 104 | 105 | 107 | 108 | 109 | 61 | 61 | 61 | 62 | 63 | 64 | 64 |
| | 90 | 116 | 116 | 117 | 119 | 120 | 121 | 122 | 75 | 75 | 75 | 76 | 77 | 78 | 78 |
| | 95 | 119 | 120 | 121 | 123 | 124 | 125 | 126 | 79 | 79 | 79 | 80 | 81 | 82 | 82 |
| | 99 | 127 | 127 | 128 | 130 | 131 | 132 | 133 | 86 | 86 | 87 | 88 | 88 | 89 | 90 |
| 13 | 50 | 104 | 105 | 106 | 107 | 109 | 110 | 110 | 62 | 62 | 62 | 63 | 64 | 65 | 65 |
| | 90 | 117 | 118 | 119 | 121 | 122 | 123 | 124 | 76 | 76 | 76 | 77 | 78 | 79 | 79 |
| | 95 | 121 | 122 | 123 | 124 | 126 | 127 | 128 | 80 | 80 | 80 | 81 | 82 | 83 | 83 |
| | 99 | 128 | 129 | 130 | 132 | 133 | 134 | 135 | 87 | 87 | 88 | 89 | 89 | 90 | 91 |
| 14 | 50 | 106 | 106 | 107 | 109 | 110 | 111 | 112 | 63 | 63 | 63 | 64 | 65 | 66 | 66 |
| | 90 | 119 | 120 | 121 | 122 | 124 | 125 | 125 | 77 | 77 | 77 | 78 | 79 | 80 | 80 |
| | 95 | 123 | 123 | 125 | 126 | 127 | 129 | 129 | 81 | 81 | 81 | 82 | 83 | 84 | 84 |
| | 99 | 130 | 131 | 132 | 133 | 135 | 136 | 136 | 88 | 88 | 89 | 90 | 90 | 91 | 92 |
| 15 | 50 | 107 | 108 | 109 | 110 | 111 | 113 | 113 | 64 | 64 | 64 | 65 | 66 | 67 | 67 |
| | 90 | 120 | 121 | 122 | 123 | 125 | 126 | 127 | 78 | 78 | 78 | 79 | 80 | 81 | 81 |
| | 95 | 124 | 125 | 126 | 127 | 129 | 130 | 131 | 82 | 82 | 82 | 83 | 84 | 85 | 85 |
| | 99 | 131 | 132 | 133 | 134 | 136 | 137 | 138 | 89 | 89 | 90 | 91 | 91 | 92 | 93 |
| 16 | 50 | 108 | 108 | 110 | 111 | 112 | 114 | 114 | 64 | 64 | 65 | 66 | 66 | 67 | 68 |
| | 90 | 121 | 122 | 123 | 124 | 126 | 127 | 128 | 78 | 78 | 79 | 80 | 81 | 81 | 82 |
| | 95 | 125 | 126 | 127 | 128 | 130 | 131 | 132 | 82 | 82 | 83 | 84 | 85 | 85 | 86 |
| | 99 | 132 | 133 | 134 | 135 | 137 | 138 | 139 | 90 | 90 | 90 | 91 | 92 | 93 | 93 |
| 17 | 50 | 108 | 109 | 110 | 111 | 113 | 114 | 115 | 64 | 65 | 65 | 66 | 67 | 67 | 68 |
| | 90 | 122 | 122 | 123 | 125 | 126 | 127 | 128 | 78 | 79 | 79 | 80 | 81 | 81 | 82 |
| | 95 | 125 | 126 | 127 | 129 | 130 | 131 | 132 | 82 | 83 | 83 | 84 | 85 | 85 | 86 |
| | 99 | 133 | 133 | 134 | 136 | 137 | 138 | 139 | 90 | 90 | 91 | 91 | 92 | 93 | 93 |

TA, tensiunea arterială

* percentila 90 este 1.28 DS, percentila 95 este 1.645 DS, percentila 99 este 2.326 DS peste medie.

* The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents Pediatrics, 114 : 555-576, 2004

# Bibliografie

1. Sorof JM., Poffenbarger T., Franco L., Evaluation of white coat hypertension in children; importance of the definitions of „normal" ambulatory blood pressure and the severity of casual hypertension, *Am J Hypertens.*, 2001, 14: 855-860
2. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in children and adolescents – The forth Report on the diagnosis, education and treatment of high blood pressure in children and aadolescents, *Pediatrics*, 2004, 114: 555-576
3. Barath A., Sandor T. Ilana Nemeth, Different pathomecanisms of essential and obesity associated hypertension in adolescents, Pediatr Nephrol, 2006, 21: 1419-1425
4. Robinson RF, Batiski DL., Hoyes JR., Nahata MC., Mahon ID, Body mass index in primary ans secondary pediatric hipertensión, *Pediatr Nephrol*, 2004, 19, 1379-1384
5. Safian R. D., Textor S. C, Medical progress: renal artery stenosis, *N Engl J Med* 2001; 344: 431-442.
6. Mitsnefes MM., Daniels SR., Schwartz SM., Khoury P., Strife CF., Changes in left ventricular mass in children and adolescents during chronic dialysis, *Pediatr Nephrol*, 2001; 16: 318–323
7. Hammond S, Wells JR, Marcus DM, Prisant LM. Ophthalmoscopic findings in malignant hypertension, J Clin Hypertens (Greenwich), 8(3): 221-3, 2006
8. Lieberman E, Pediatric hypertension: clinical perspective, *Mayo Clin Proc*, 1994; 69: 1098-1107.

Capitolul 3

# INSUFICIENȚA RENALĂ ACUTĂ

O. Brumariu, R. Müller

## Definiție

Insuficienţa renală acută (IRA) se caracterizează prin scăderea brutală a ratei de filtrare, creşterea concentraţiei de creatinină şi produşi azotaţi în sânge şi incapacitatea rinichiului de reglare a homeostaziei hidroelectrolitice.

Se pot distinge două forme clinice în funcţie de cantitatea de urină eliminată :

- IRA oligurică
- IRA cu diureză păstrată (non-oligurică)

Semnul cardinal al IRA cel mai frecvent înainte este scăderea volumului urinar. O scădere sub 100-400 ml pe zi la copilul mare sau 0,5-1ml /kg/h la sugar definesc oliguria (*IRA oligurică*).

Cele mai frecvente afecţiuni care se asociază cu oligurie sunt leziunile hipoxic ischemice, sindromul hemolitic şi uremic, glomerulonefritele acute şi glomerulonefritele rapid progresive.

Alte afecţiuni precum nefritele interstiţiale sau nefritele toxice se pot asocia cu păstrarea unui volum normal de urină (*IRA non-oligurică*).

IRA non-oligurice au un prognostic net mai favorabil decât cele oligurice.

Se pare că diferenţa între IRA oligurică şi non-oligurică constă în intensitatea agresiunii, aceasta fiind mai puternică în IRA oligurică.

În interpretarea retenţiei azotate trebuie să luăm în considerare şi următorii factori :

- Masa musculară – copiii cu masă musculară scăzută nu prezintă valori mari ale creatininei, chiar dacă RFG poate fi mult scăzută.
- Leziunile hepatice – copiii cu leziuni hepatice severe nu prezintă un nivel crescut al ureei

## Epidemiologie

Nu este cunoscută cu precizie frecvenţa IRA.

În studiile pediatrice se consideră că ischemia hipoxică şi nefrotoxicitatea sunt cele mai frecvente cauze de IRA la nou-născuţi. Nou-născuţii care au prezentat asfixie severă la naştere prezintă o incidenţă crescută a IRA.

Factorii de risc genetici pot influenţa incidenţa IRA la nou-născut. Polimorfismul genei enzimei de conversie a angiotensinei este implicat în explicarea unor alterări ale activităţii sistemului renină-angiotensină şi pot juca un rol în dezvoltarea IRA. Polimorfismul genei TNF α, IL 1, IL 6 şi IL 10 în unele combinaţii poate condiţiona un răspuns inflamator mai mare, putând favoriza IRA la nou-născuţii infectaţi.

## Etiologie

În funcţie de cauzele ce o produc, IRA se poate clasifica astfel:

**I. IRA prerenală** poate sa apară în următoarele situaţii:

1. *Scăderea volumului circulant intravascular* prezentă în:
   - pierderi lichidiene gastrointestinale însoţite de deshidratări acute
   - pierderi renale de sare (afectarea suprarenalelor)
   - diabet insipid nefrogenic sau central
   - pierderi în spaţiul trei (sepsis, traumatisme, sindrom nefrotic)
2. *Scăderea volumului circulant eficace* întâlnită în:
   - insuficienta cardiacă congestivă
   - pericardita, tamponada pericardică

**II. IRA prin boli renale propriu-zise**

1. *Necroza tubulară acută* apărută prin:
   - leziuni hipoxic-ischemice
   - toxice medicamentoase: aminoglicozide, substanţe de contrast, Cisplatin, Ifosfamidă, antiinflamatoare nesteroidiene, Acetaminofen
   - toxine exogene: etilen glicol, metanol, ciuperci, metale grele
   - toxine endogene: mioglobină, hemoglobină
   - nefrotoxicitatea acidului uric în sindromul de liză tumorală
2. *Nefritele* :
   - *Nefritele interstiţiale* idiopatice sau induse de medicamente (antibiotice, anticonvulsivante)

- *Glomerulonefrite* : GNA postinfecţioasă, GN membranoproliferativă, nefrita din LES, nefritele din infecţii cronice, nefrita din purpura Hennoch-Schonlein, GN ANCA+, GN cu Ac anti membrană bazală glomerulară, Sdr. Goodpasture, GN rapid progresivă
- *Leziuni vasculare* : sindromul hemolitic şi uremic, necroza corticală, tromboza de arteră renală, tromboza venei renale
- *Cauze infectioase* : sepsis cu sau fără CID, pielonefrite

**III. IRA din uropatiile obstructive**

- Obstrucţia pe rinichi solitar
- Obstrucţia ureterală bilaterală
- Obstrucţia uretrală

## Mecanisme fiziopatologice

În ultimii ani, studiile experimentale au demonstrat modificările celulare, moleculare şi metabolice care însoţesc pierderea funcţiilor renale, precum şi cele care sunt prezente în timpul recuperării acestor funcţii.

### 1. Hemodinamica renală

În primele faze ale insuficienţei renale acute se produce o vasoconstricţie puternică, ceea ce explică termenul de nefropatie vasomotorie utilizat în această fază evolutivă. Fenomenele se conditionează astfel : factorul de agresiune acţionând asupra epiteliului tubular îl lezează şi determină eliberarea de substanţe vasoactive ce produc vasoconstricţie în corticala renală. Aceasta va determina scăderea fluxului sangvin renal, cu scăderea GFR şi apariţia oligoanuriei.

Principalele substanţe vasoactive care intervin sunt :

- Sistemul renină-angiotensină. În urma stimulării se produce un exces de renină şi angiotensină II, substanţe puternic vasoconstrictoare.
- Adenosina, rezultata din metabolismul adenin-nucleotidelor, are efect puternic vasoconstrictor. Intervenţia ei în producerea IRA este încă neclară.
- Endotelina, care este un peptid puternic vasoconstrictor ce intervine ca o consecinţă a unei agresiuni hipoxic-ischemice puternice.
- Oxidul nitric (NO) – vasodilatator puternic produs de sintetazele induse sau costituente ale celulelor endoteliale tubulare. Stimularea NO în sistemul vascular renal pe calea NO sintetazelor va micşora vasoconstricţia şi va reduce leziunea.

- Prostaglandinele-substanţe vasodilatatoare. Utilizarea AINS poate determina o inhibiţie a PG, accentuând vasoconstricţia renală.

Deci, vasoconstricţia joacă un rol prioritar în producerea IRA. Chiar dacă circulaţia se restabileşte prin infuzie de substanţe vasodilatatoare şi fluxul sangvin renal se normalizează, RFG poate rămâne scăzută. Astfel, dacă în primele faze vasoconstricţia poate iniţia producerea IRA, producerea leziunilor epiteliului tubular va rămâne dependentă şi de alţi factori.

## Factori dependenţi de nefron

Segmentul proximal al tubului nefronal este locul unde se produc multe schimburi ce necesită energie produsă prin procesele de fosforilare oxidativă. La scurt timp după accidentul ischemic se produc modificări histomorfologice.

Suferinţa celulelor epiteliale tubulare are drept consecinţă detaşarea celulelor epiteliale de pe membrana bazală, obstrucţia intratubulară, refluarea unor substanţe în circulaţie şi producerea de tulburări metabolice.

Mecanismul molecular al *detaşării epiteliului tubular* de membrana bazală se explică prin alterarea integrinelor, care fixează baza celulei epiteliale de liganzii membranei bazale.

Alte alterări metabolice celulare care se produc la nivelul rinichiului afectat sunt: eliberarea de molecule de oxigen reactiv, alterarea metabolismului adenin-nucleotidelor, alterarea calciului intracelular, modificarea metabolismului fosfo-calcic, modificarea polarităţii celulare, inducerea apoptozei

Moleculele de oxigen reactiv se eliberează prin lezarea mitocondriilor în timpul leziunii ischemice. Ele pot oxida lipidele şi proteinele ce intră în componenţa altor structuri celulare determinand pierderea funcţiilor sau chiar distrugerea structurilor celulare.

Scăderea energiei prin reducerea drastică a producerii de ATP, consecinţa a alterării metabolismului adenin-nucleotidelor poate determina distrugerea structurilor celulare şi pierderea unor funcţii, care are drept consecinţe: creşterea calciului intracelular, activarea fosfolipidelor şi pierderea polarităţii celulare.

Modificările polarităţii celulare produc tulburări în zona polarizată a celulei, responsabilă de activităţi biochimice intense. Această zonă este bogată în co-transportori Na-dependenţi şi anti-porteri ai $H+$ şi $Na+$ care afectează absorbţia glucozei, aminoacizilor, fosfaţilor şi bicarbonaţilor. Aceste reacţii sunt efectuate prin intermediul pompei $Na+$ - $K+$ - ATP-ază localizată cu predilecţie în membrana bazo-laterală.

Moartea celulelor tubulare după leziunea ischemică se poate produce prin necroză sau apoptoză. Apoptoza reprezintă un mecanism important de moarte celulară în IRA cu mecanisme încă incomplet elucidate.

*Obstrucţia tubulară* este produsă prin desprinderea celulelor necrozate de membrana bazală şi colmatarea lumenului tubular. Odată cu această desprindere se produc leziuni ale integrităţii membranei bazale prin care se reîntorc în circulaţie o serie de substanţe secretate de rinichi (uree, creatinină, inulină). Acest fenomen permite afirmaţia că în această fază de IRA, clearance-ul renal al acestor subtanţe nu reflectă corect RFG.

Aceste leziuni sunt ireversibile. Recuperarea funcţiei renale este dependentă de agresiunea factorilor declanşatori precum şi timpul scurs până la începerea tratamentului. Recuperarea leziunii tubulare este condiţionată de existenţa unor factori care intervin în refacerea funcţiilor celulare pierdute.

Factorul natriuretic atrial îmbunătăţeste fluxul sanguin renal şi fluxul urinar. Mecanismele, încă neclare, par a fi atribuite proprietăţilor vasodilatatoare şi crearea unei presiuni hidraulice crescute în interiorul lumenului tubular permiţând o eliminare a cilindrilor granulari formaţi.

Alaturi de factorul natriuretic atrial, în recuperarea funcţiilor celulare ale nefronului participă :

- refacerea moleculelor de adeziune intracelulara (ICAM)
- regenerarea ATP prin normalizarea funcţiilor mitocondriale
- proteinele de şoc termic (heat shock proteins)
- factorul de creştere insulin-like 1 (IGF 1)

## 2. Mecanisme de lezare a rinichiului în diferite forme de IRA

### A. Insuficienţa renală acută prerenală

Stabilirea riscului de a se produce o IRA permite un tratament adecvat care previne instalarea acestei complicaţii : în IRA prerenală scade perfuzia renală, determinând scăderea fracţiei de filtrare. Corectarea la timp a volumului circulant permite revenirea la normal a funcţiilor renale, celula tubulară fiind intactă din punct de vedere morfologic şi funcţional.

Prelungirea timpului de recuperare hemodinamică va determina lezarea celulelor tubulare şi glomerulare, producându-se o IRA intrinsecă.

Perfuzia renală compromisă determină secreţia crescută de cathecolamine ce produc vasoconstricţia arteriolei aferente şi activarea sistemului renină-angiotensină. Angiotensina II stimulează producţia protectoare de prostaglandine cu rol vasodilatator. O serie de studii au arătat că administrarea de IECA poate precipita IRA prin scăderea fracţiei de filtrare, iar administrarea de AINS grabeşte instalarea IRA prin inhibarea secreţiei de prostaglandine.

Scăderea perfuziei renale determină absorbţie a Na şi apei urinare crescute la nivelul tubilor contorţi intacţi pentru a conserva volumul circulant. Ca urmare,

osmolaritatea urinei crește peste 400-500 mOsm/l, iar Na urinar scade sub 20 mEq/l astfel încât fracția de excreție a Na (FENa) este mai mică de 1%.

La prematuri și la nou-născut funcțiile tubulare sunt relativ imature, astfel încât valorile corespunzătoare hipoperfuziei renale sunt reprezentate de o osmolaritate peste 350 mOsm/l, Na urinar mai scăzut de 20-30 mEq/l, FENa sub 2,5%.

B. Insuficiența renală intrinsecă

**a) Necroza tubulară acută (NTA)** se poate prezenta sub două forme anatomo-patologice: NTA hipoxic-ischemică si IRA nefrotoxică.

**1. NTA hipoxic-ischemică** este consecința unei insuficiențe renale funcționale prelungite sau a unor leziuni hipoxic-ischemice severe. Examenul de urină arată modificări minime: proteinurii sub 1 g/l și prezența cilindrilor granuloși. Markerii urinari relevă incapacitatea tubilor de conservare a sodiului și a apei. Creatinina serică poate crește (uneori cu 0,5-1 mg/dl/zi). Echografia renală arată că rinichii sunt de mărime normală, dar diferențierea corticalei de medulară se face cu dificultate.

Prognosticul este determinat de severitatea leziunii renale. Mortalitatea și morbiditatea e mai frecventă la nou-născut și la sugar. Decesul se produce datorită insuficienței organice multiple decât datorită IRA. Timpul în care se produce recuperarea este variabil, de la câteva zile la câteva săptămâni.

**2. IRA nefrotoxică** poate fi determinată de:

- IRA nefrotoxică indusă de medicamente: *aminoglicozidele* pot provoca IRA în funcție de doză, durata de aplicare, ca și de funcția renală înainte de administrarea antibioticului. Forma de IRA indusă este în mod obișnuit nonoligurică, putând trece neobservată. Efectul nefrotoxic al acestor antibiotice este amplificat de perfuzia renală scăzută asociată oricărei stări infecțioase. Mecanismul de producere al leziunii renale se datorează disfuncției lizozomale în celulele tubilor proximali. Leziunea este reversibilă o dată cu întreruperea antibioticului. Nivelul creatininei se va normaliza numai după câteva zile. Există dovezi că administrarea într-o singură priză pe zi a aminoglicozidelor nu afectează funcția renală, antibioticul păstrându-și eficiența.
- IRA nefrotoxica indusă de *substanțele de contrast* poate să apară la pacienții cu risc (deshidratare, stări infecțioase, diabet zaharat sau boală renală preexistentă). Folosirea substanțelor de contrast nonionice, cu osmolaritate mică, a redus incidența acestor accidente. Utilizarea N acetylcisteinei poate preveni accidentul la adulți, dar aceasta proprietate nu a fost încă demonstrată la copii. Antiinflamatoriile nonsteroide pot acționa asupra hemodinamicii (vezi capitolul etiopatogenie). *Cisplatinul, ifosfamida, aciclovirul, amfotericina B, ciclosporina, acetaminofenul* sunt alte substanțe nefrotoxice recunoscute.

- IRA indusă de toxice exogene : *etilenglicolul şi metanolul* sunt metabolizate de alcool dehidrogenaza, rezultând acizi organici ce induc acidoza metabolică. Intoxicaţia cu *etilenglicol* se caracterizează prin : hematurie, cristalurie de oxalaţi de calciu, hipocalcemie. Tratamentul, în ambele intoxicaţii constă în hemodializă cu bicarbonat, cât mai precoce, pentru a împiedica metabolizarea lor. Administrarea de omeprazole (4-metil pirazol) produce un inhibitor al alcool dehidrogenazei.
- IRA indusă de toxice endogene : *hemoglobinuria, mioglobinuria*, ce sunt consecinţa hemolizelor sau rabdomiolizelor severe. Factorii de risc în producerea IRA sunt reprezentaţi de asocierea deshidratărilor moderate sau severe, de prezenţa unor afecţiuni renale preexistente sau a unui răspuns inflamator sistemic. Mecanismele de producere includ intervenţia vasoconstricţiei, precipitarea pigmenţilor în lumenul tubular şi stressul oxidativ indus de gruparea hem. Tratamentul constă în refacerea rapidă a volumului circulant şi utilizarea diureticelor (manitol, furosemid) pentru a împiedica depunerea acestora în tubi. În plus, alcalinizarea urinei creşte solubilitatea mioglobinei şi a hemoglobinei şi previne leziunea tubulară.
- *Nefropatia urică şi sindromul de liză tumorală* : leucemiile acute limfoblastice hiperleucocitare sau limfoamele cu celule B la copil pot induce o IRA fie prin infiltraţia renală cu celule neoplazice, fie prin obstrucţia tubilor de către acidul uric eliberat din celulele tumorale. Mecanismul de producere constă în precipitarea cristalelor de acid uric în tubi sau în vasele mici ale rinichiului. Sindromul de liză tumorală se dezvoltă în timpul tratamentului de atac al leucemiei, datorită cantităţii crescute de acid uric eliminată prin rinichi. Tratamentul consta în administrarea de uricozurice (Allopurinol), care limitează excreţia de acid uric, dar creşte eliminarea de precursori (xantină şi hipoxantină) care sunt mai puţin solubili şi precipită mai greu în tubi, precum şi hiperhidratare asociată cu alcalinizarea urinei prin administrare intravenoasă de bicarbonat de sodiu. În cazuri severe se practică hemodializa sau hemofiltrarea. Prognosticul în general este bun, sindromul de liză tumorală dispărând când distrucţia celulelor tumorale este completă.

**b) Nefrita interstiţială** poate fi idiopatică sau secundară. Clinic, se manifestă prin : febră, artralgii, rash, uveită. *Sindromul nefrotic impur* poate fi asociat în nefritele interstiţiale generate de AINS. Examenele de laborator pot evidenţia retenţia azotată asociată cu eozinofilie şi leucociturie. Ecografia indică o creştere a dimensiunilor renale, iar PBR relevă un infiltrat interstiţial cu eozinofile. Patogenia nefritei interstiţiale este legată de o reacţie de hipersensibilizare, cu dezvoltarea uneori a Ac antimembrană bazală tubulară. Tratamentul constă în excluderea medicamentului care a generat afecţiunea. Corticoterapia poate fi uneori utilă.

**c) Glomerulonefritele rapid progresive** sunt forme evolutive ce pot fi asociate unor entităţi cunoscute (nefrita Hennoch-Schönlein, LES, GN membranoproliferativă, GN postinfecţioasă, GN-ANCA pozitive, sindrom Goodpasture), dar şi ca

forme idiopatice. Biopsia renală relevă formarea extensivă de semilune glomerulare (peste 75% din glomeruli). Biopsia trebuie practicată cât mai rapid pentru diagnostic şi pentru a putea începe un tratament adecvat.

**d) Leziunile vasculare** sunt reprezentate de *tromboza de venă renală sau de arteră renală* care se produc mai frecvent la sugar şi nou-născut. Tromboza arterei renale este legată de cateterizarea arterei ombilicale şi se caracterizează prin hipertensiune arterială, hematurie, trombocitopenie şi oligurie. Ecografic, rinichii apar de dimensiuni normale. În tromboza de venă renală rinichii apar măriţi. Terapia vizează indicaţia exactă a cateterizării arterei ombilicale şi evitarea gesturilor inutile. În cazul când trombusul e mare se pot utiliza anticoagulante şi fibrinolitice (Streptokinaza).

**e) Necroza corticalei renale** este frecvent întâlnită la copilul mic şi la nou născut. Este provocată cel mai frecvent de şocul hipoxic-ischemic indus de dezlipirea de placentă, anoxia perinatală, transfuzia geamăn-geamăn, care pot activa cascada coagulării. Manifestarile clinice şi de laborator constau în : hematuria macroscopică, hipertensiune arterială, oligurie, trombocitopenie, sindrom de retenţie azotată. Echografia în primele faze indică rinichi de dimensiuni normale. Mai târziu poate releva micşorarea de volum a rinichilor. Prognosticul e mai sever decât în necroza tubulară. Copiii pot prezenta doar o recuperare parţială a funcţiei renale sau pot rămâne în IR terminală. Acestia necesită a fi dializaţi o perioadă de timp. Cei care au prezentat o recuperare parţială prezintă riscul de a dezvolta IR terminală în viitor.

**f) Sindromul hemolitic şi uremic (SHU)**

SHU tipic se caracterizează prin prezenţa prodromului exprimat printr-o enterocolită hemoragică produsă de E. Coli serotipul O157H7. Acest serotip secretă o verotoxină (shiga-like) care poate induce un SHU în 5-15 % din cazuri. Riscul de a dezvolta SHU este condiţionat de :

- asocierea unei leucocitoze mai mari de 13000/mm3 în primele 3 zile de enterocolită.
- utilizarea agenţilor antiperistaltici
- tratamentul cu antibiotice

Tabloul clinic constă din paloare, dată de anemie hemolitică, peteşii, ca expresie a unei trombocitopenii, oliguria / anuria, ce sunt expresia leziunii renale, leziunile tubului digestiv (necroza colonului), ce pot genera un abdomen chirurgical, afectarea sistemului nervos central manifestată prin convulsii, comă, letargie sau iritabilitate.

Tratamentul SHU constă din reechilibrare hidroelectrolitică, transfuzii sanguine de necesitate, transfuzia de plachete în trombocitopenii severe şi sângerari grave care necesită şi intervenţii chirurgicale. Prezenţa IRA impune hemodializă sau hemofiltrare venovenoasă continuă. Plasmafereza se pare că nu influenţează evoluţia SHU. Synsorb,

un pentamer obţinut din steaua de mare, este o substanţa care leagă la nivelul tubului digestiv toxina shiga, prevenind efectele grave ale difuzării sangvine a verotoxinei, constituind o speranţa în terapia SHU.

**g) Şocul septic**

IRA nu este specifică stărilor de şoc infecţios. Ea poate apărea însă în 19% din cazurile de sepsis moderat, 23% din cazurile de sepsis sever şi 51% din cazurile de şoc septic. Prezenţa infecţiei creşte riscul decesului în cazurile de insuficienţă renală acută. Asocierea sepsisului în aceste cazuri poate determina mortalitatea în 70% din cazuri, spre deosebire de mortalitatea de 45% din cazuri raportată în situaţiile de insuficienţă renală acută fără infecţie.

Caracteristica hemodinamică în stările infecţioase grave este vasodilataţia periferică. Ea conduce la scăderea rezistenţei vasculare sistemice şi scăderea postsarcinei cardiace cu prabuşirea debitului cardiac. Factorul principal în producerea dilataţiei este oxidul nitric (NO) indus de procesul inflamator la nivelul endoteliului vascular. Oxidul nitric indus produce o rezistenţă vasculară la acţiunea noradrenalinei şi angiotensinei II şi modifică legile Starling. *Prin modificarea diferenţei dintre presiunile oncotice şi hidrostatice (dintre patul vascular şi interstitiu) este influenţat volumul circulant, care scade, iar alterarea distribuţiei serinelor din plasma şi din lichidul interstiţial are ca rezultat o creştere a presiunii oncotice în ţesutul interstiţial.*

Astfel ţesutul pulmonar poate acumula lichide în spaţiul interstiţial, favorizând producerea unui edem pulmonar noncardiogenic la copiii cu infecţii grave (Fig. 1).

Apariţia edemului pulmonar necesită ventilaţie mecanică şi creşte riscul de deces în cazurile de şoc septic.

Alterarea funcţiei renale a fost atribuită hipoperfuziei renale. În primele faze ale şocului septic fluxul sangvin renal este normal sau crescut în contextul descreşterii rezistenţei vasculare periferice. Trebuie subliniat faptul că deşi fluxul sangvin renal pare normal, există totuşi o redistribuţie intrarenală a fluxului, fiind favorizate zonele juxtaglomerulare. Utilizarea medicamentelor nefrotoxice (antibiotice, substanţe de contrast iodate) în acest moment devine periculoasă, accelerând deteriorarea funcţională şi chiar organică a rinichiului. Ulterior fluxul sangvin renal scade datorită vasoconstricţiei arteriolei aferente, care determină o insuficienţă a autoreglării circulaţiei renale. Această dereglare determină o scădere a perfuziei renale şi a ratei de filtrare glomerulare. De aceea trebuie reţinut ca endotoxemia, fie că este însoţită de perfuzie renală normală sau scăzută, duce la scăderea ratei de filtrare glomerulare prin scăderea coeficientului de ultrafiltrare (Kf) şi scăderea presiunii hidraulice transcapilare (Pqc).



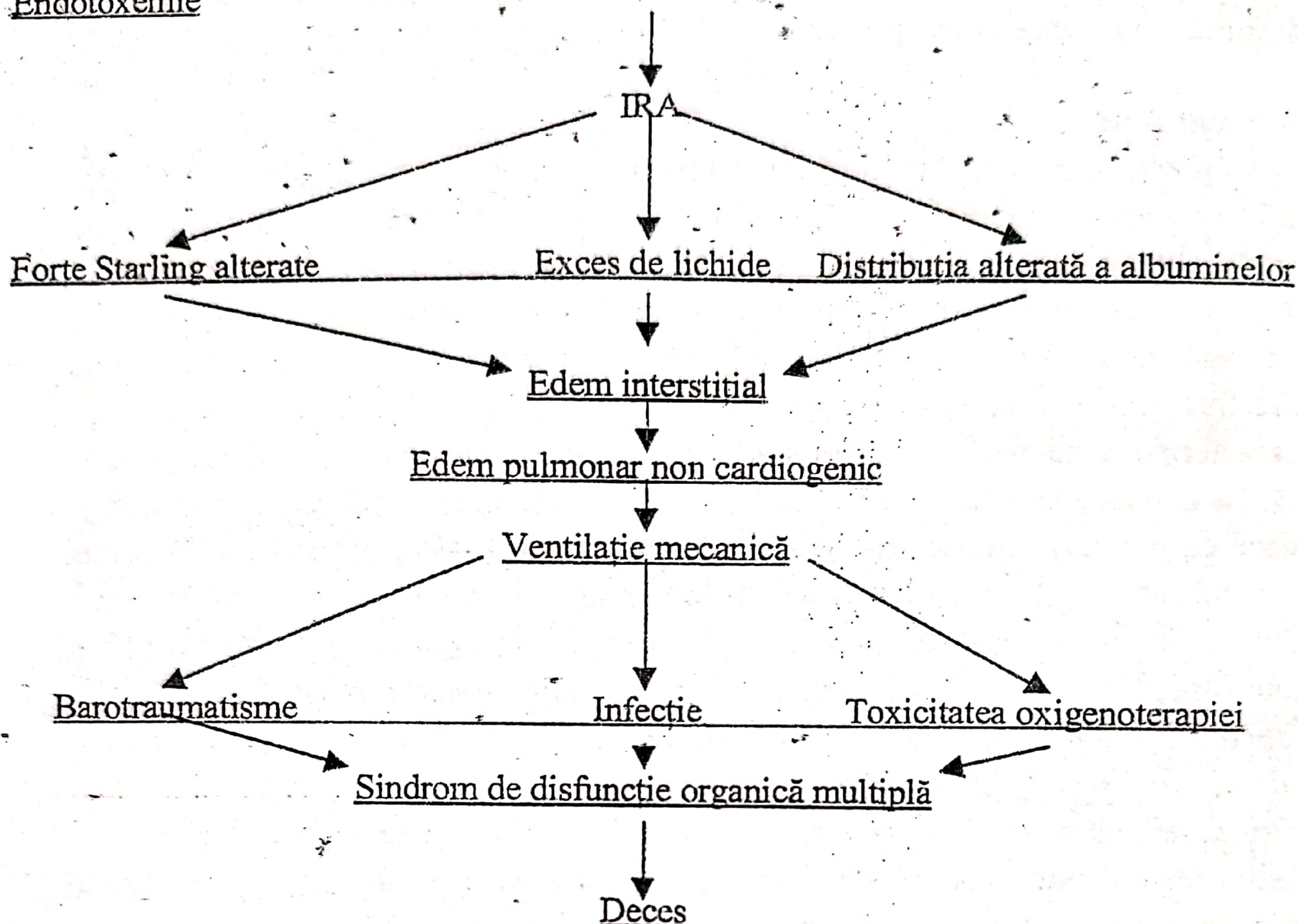



**Fig. nr. 1.** Producerea edemului pulmonar acut în cadrul sindromului de disfuncție organică multiplă din șocul septic.

Structura tisulară renală este influențată atât de vasoconstricția prelungită cât și de intervenția citokinelor proinflamatorii (TNFα, Endotelinul 1, Tromboxanul A2, leucotrienele). Rezultatul acțiunii vasoconstricției și a mediatorilor proinflamatori este necroza celulelor endoteliale tubulare. Moartea celulei endoteliale tubulare se poate produce și prin apoptoza, ce poate fi indusa atât în primele faze ale producerii prin hipoxie, cât și în timpul reperfuzării rinichiului. Demonstrarea intervenției citokinelor în producerea tubulonecrozei sprijină aplicarea hemofiltrării în fazele precoce ale șocului septic, metoda care favorizează eliminarea substanțelor cu greutate moleculară mică.

## Manifestări clinice ale IRA

Există uneori situații confuze în care simptomatologia produsă de IRA poate să fie mascată de o afecțiune acută, sau IRA să survină pe o afecțiune renală cronică (IRC acutizată).

Se descriu două faze clasice :

a) *Faza oligurică* se manifestă prin diminuarea eliminărilor de urină ajungându-se la oligurie sau anurie, supraîncărcare de volum, edeme discrete până la edeme generalizate, congestie circulatorie tradusă prin dispnee, ortopnee, EPA, cardiomegalie, HTA, encefalopatie, hemoragii cerebrale, anemie. Această fază durează aproximativ 3 săptămâni.

b) *Faza poliurică* are drept semn cardinal reluarea treptată a diurezei care crește zilnic, ajungând la poliurie. Ureea și creatinina pot să rămână la valori crescute o perioadă de timp și să scadă ulterior. Tubii uriniferi nu răspund în această fază la stimuli umorali sau nervoși, astfel că la sugari și copii mici se pot produce stări de deshidratare sau pierderi electrolitice. Durata acestei faze este în medie de 7-14 zile, dar poate dura uneori mai multe luni.

O serie de modificări clinice pot fi expresia unor tulburări metabolice asociate IRA :

- Hiperpotasemia poate fi accentuată de transfuzii de sânge, aport de K în perfuzii, antibiotice care au în compozitie K (penicilina), hipercatabolism (infecții, arsuri, hemoliza, rabdomioliza). Nu are traducere clinică, dar determină modificări EKG. Din acest motiv monitorizarea EKG este obligatorie la pacienții cu IRA. La valori ale potasemiei de 7,5 mEq/l apar pe traseul EKG unde T ascuțite, lărgirea complexelor QRS, absența undelor P, existând riscul instalării fibrilației ventriculare ce poate genera stop cardiac.
- Hipocalcemia se întâlnește frecvent în IRA. Se însoțește de creșterea fosforului, determinând un raport Ca/P scăzut. Se manifesta prin excitabilitate neuro-musculară care poate determina convulsii, spasm carpo-pedal.
- Hiponatremia rezultă din pierderi urinare și determină letargii, iritabilitate sau convulsii.
- Uremia se exprimă mai ales prin fenomene digestive reprezentate de grețuri, vărsături, inapetență datorate gastritei uremice.
- Acidoza metabolică are ca expresie clinică respirația Küssmaul

## Diagnosticul IRA

IRA se poate instala brusc și neașteptat în cursul evoluției unei afecțiuni severe extrarenale. Din această cauză diagnosticul trebuie intuit în cazul oricărei afecțiuni severe cu instabilitate hemodinamică, funcția renală trebuind urmărită cu prioritate. Surprinderea unei IRA poate ridica probleme de diagnostic etiologic, de aceea datele anamnestice și examenul clinic trebuie analizate cu mare atenție.

*Datele de istoric* :

- existenţa unui episod diareic recent şi a vărsăturilor pot sugera IRA prerenală sau SHU
- existenţa în urmă cu aproximativ două săptămâni a unui episod de faringită streptococică sau prezenţa la nivelul tegumentelor a leziunilor de impetigo pot sugera diagnosticul de glomerulonefrită acută poststreptococică
- asocierea febrei cu rash malar, artrita, semne pulmonare poate sugera o boală sistemică cum ar fi LES sau o vasculită sistemică
- anamneza pozitivă pentru administrarea de substanţe nefrotoxice (antibiotice, substanţe de contrast, agenţi chimioterapici) poate sugera o IRA nefrotoxică
- arsurile, intervenţiile chirurgicale laborioase pot sugera o IRA prerenală prin pierderi în spaţiul III

*Examinarea fizică* poate decela o serie de elemente importante, sugerând unele caracteristici fiziopatologice :

- semne care definesc un volum circulant crescut : tahicardie, distensie jugulară, hepatomegalie, HTA, tulburari neurologice
- semne care definesc un volum circulant scăzut : oligurie, uscăciunea mucoaselor, hTA, tahicardie, puls de amplitudine mică
- semne de boală sistemică : rash cutanat, adenopatii, hepatosplenomegalie, poliserozite
- oligoanuria asociată cu sindrom peteşial apărut după o boală diareică poate pleda pentru SHU

**Datele de laborator** sunt deosebit de importante pentru încadrarea bolnavului în forma clinică de IRA.

Examenele de laborator pot arăta următoarele anomalii :

- scăderea hemoglobinei poate fi în cele mai multe cazuri explicată prin hemodiluţie. Este obligatoriu ca în cazul unei insuficienţe ranale acute asociate cu o anemie severă să se urmărească excluderea unui sindrom hemolitic şi uremic, a unei crize hemolitice sau a unei nefrite lupice.
- Complementul seric poate fi scăzut într-o glomerulonefrită acută postinfecţioasă, nefrită lupică sau o acutizare a unei glomerulonefrite membranoproliferative.
- Teste imunologice : detectarea anticorpilor antistreptococici (GNAPS), anticorpilor antinucleari (LES), anticopilor anti membrană bazală (sdr. Goodpasture) sau anti citoplasma neutrofilului (vasculite sistemice cu afcetare renală) pot aduce informaţii asupra mecanismului pathogenic.
- Tulburările electrolitice constau, de regulă, în hiponatremie, hiperpotasemie, hipocalcemie, acidoză metabolică.
- Retenţia azotată e prezentă, valorile ureei si creatininei serice fiind mult crescute. Recent în 2004 grupul ADQI (Acute Dalysis Quality Innitiative) a propus o nouă clasificare a IRA bazată pe mai mulţi parametri : nivelul creatininei, magnitudinea retenţiei azotate, durata modificărilor, RFG, eliminările de urină.

Criteriile RIFLE (acronimul indică Risk of renal dysfunction, Injury, Failure, Loss of funtion, End stage kidney disease) sunt următoarele:

1. **Risk**
   - Creatinina serică x 1,5 ori
   - RFG scade sub 25%
   - Eliminarea urinei sub 0,5ml/kg/oră pentru un interval de 6 ore

2. **Injury**
   - Creatinina serică x 2 ori
   - RFG scade cu 50%
   - Eliminarea de urină sub 0,5ml/kg/oră pentru 24 ore

3. **Failure** of kidney function
   - Creatinina serică x 3 ori
   - RFG scade cu 75%

   sau
   - Creatinina serică x 4 ori
   - Diureza scade sub 0,3ml/kg/ora ori anurie peste 12 ore

4. **Loss** of kidney function
   - IRA persistentă – pierderea completă a funcţiei renale peste 4 săptămâni

5. **End** stage kidney disease
   - Pierderea complete a funcţiei renale peste 3 luni

In consecinţă, surprinderea unei retenţii azotate va trebui urmărită câteva zile pentru a putea încadra corect pacientul în funcţie de aceste criterii.

- In *examenul urinei* prezenţa hematuriei alături de proteinurie şi cilindri granuloşi sugerează o IRA intrinsecă. Absenţa hematuriei în cazul unei pierderi acute a functiei renale pledează cel mai frecvent pentru o cauză prerenala a IRA.

Examenul urinei trebuie făcut rapid. Obţinerea unui eşantion de urină trebuie urmată de plasarea unui cateter urinar ce permite măsurarea volumului urinar, precum şi a unor markeri ce ne vor ajuta la diferentierea formelor de IRA (vezi tabelul 2).

TABELUL 1

**Stabilirea formei de IRA pe baza datelor furnizate de examenul urinei**

| Test | Insuficienţa renală acută prerenală | Insuficienţa renală acută intrinsecă |
|---|---|---|
| Densitatea urinară | Peste 1020 | Sub 1020 |
| Osmolaritatea | Peste 500 mOsm/l | Sub 350 mOsm/l |
| Na urinar | Sub 20 mEq/l | Peste 20 mEq/l |
| FE Na (Na u. x Cr pl./Na pl. x Cr u.) | Sub 1 % | Peste 2 % |

Culoarea *roşu* murdar („carne spălată") a urinei este sugestivă pentru diagnosticul de glomerulonefrita acută postinfectioasă. Modificarea culorii urinii nu este provocată numai de hematurie, fiind posibile şi alte cauze. Este necesar un diagnostic diferenţial al urinei roşii de urina închisă la culoare, aproape neagră din hemoglobinurie sau mioglobinurie, de urina cu sediment roşu datorat cristalelor de uraţi, de urina roşie datorată ingestiei unor alimente (sfecla) sau administrării unor medicamente (desferioxamina, fenotiazine), de urina roz/portocalie clară din criza de porfirie acută. Urina de culoare brun- închis poate fi expresia prezenţei pigmenţilor biliari.

În cazul hematuriei microscopice examinarea hematiilor la microscopul cu contrast de fază este foarte importantă. Prezenţa în sediment a hematiilor dismorfice sugerează o boală glomerulară.

Densitatea urinară crescută poate apărea în azotemia prerenală, iar densitatea scăzută în IRA intrinsecă.

Proteinuria mică sau medie ($<1g‰$) poate reprezenta o azotemie prerenală, iar cea peste $1g‰$ apare de obicei în afectările rinichiului.

Evaluarea imagistică vizează depistarea etiologiei IRA. UIV nu poate fi efectuată în condiţiile în care există retenţie azotată. Echografia renală şi vezicală oferă însă date importante despre prezenţa sau absenţa rinichilor, mărimea acestora, grosimea parenchimului renal, şi prezenţa unei obstrucţii. Radiografia renală simplă poate arăta prezenţa unor calculi radioopaci în aria de proiecţie a rinichiului. Scintigrafia renală cu Tc-DTPA sau Tc- DMSA permite aprecierea diferenţiată a secreţiei şi excreţiei celor doi rinichi, aprecierea comparativă a RFG şi vizualizarea prezenţei cicatricilor renale. Puncţia biopsie renală a fost mult timp contraindicată în IRA, dar în prezent este recomandată pentru depistarea glomerulonefritei rapid progresive (GNRP).

## Tratament

IRA poate fi insoţită de modificări ale volumului sangvin, caracterizate prin scăderea sau creşterea acestuia. De aceea, administrarea de lichide trebuie să ţină seama de aceste modificări volemice. Corecţia hipovolemiei trebuie făcută rapid pentru a împiedica instalarea efectelor hipoperfuziei renale prelungite, mai ales în şocul septic. Se recomandă administrarea de ser fiziologic 20ml/kg în perfuzie rapidă. Atragem atenţia necesităţii de a temporiza practicarea UIV atunci cand există bănuiala unei scăderi a perfuziei renale (stări infecţioase, în special), chiar dacă nu există semne de retenţie azotată. Dacă volemia nu este corectată astfel, este necesară monitorizarea presiunii venoase centrale pentru ghidarea terapiei ulterioare.

*Refacerea volumului circulant eficace* se poate realiza şi prin administrarea de sânge, plasmă, înlocuitori de plasmă (soluţii coloidale, substanţe macromoleculare).

În stările septice care prezintă instabilitate hemodinamică se pot utiliza, alături de lichide, şi substanţe vasoactive. Una dintre cele mai utilizate este Dopamina în doză de 5-15 µg/kg/min cu acţiune vasoconstrictoare şi natriuretică, ceea ce duce la îmbunătăţirea fluxului sangvin renal şi a formării de urină. Peptidului natriuretic atrial este o altă substanţă ce poate creşte RFG prin vasoconstricţie a arteriolei eferente şi vasodilataţie a arteriolei aferente.

*Hipervolemia* se corectează prin restricţie de lichide sau, în caz de necesitate, prin hemodializă cu ultrafiltrare. Odată normovolemia câştigată, ea se menţine prin administrarea de lichide în cantitate egală cu pierderile prin perspiraţie, respiraţie sau pe cale digestivă (pierderi insensibile 400ml/min/24h)

Zilnic trebuie monitorizaţi următorii parametrii : G, TA, puls, necesarul caloric, lichidele pierdute, aportul lichidian, diureza. În faza poliurică, de recuparare, aportul lichidian trebuie să fie adecvat pentru a nu se adăuga o IRA prerenală. Tratamentul diuretic cu Furosemid sau Manitol poate creşte eliminările urinare.

Creşterea fluxului urinar nu trebuie considerată o îmbunătăţire semnificativă a funcţiei renale, dar reprezintă un confort pentru aportul caloric şi eventualele corecţii acido-bazice şi electrolitice. Doza de Furosemid este de 2mg/Kgc în administrare lentă iv (maxim 4 mg/min pentru evitarea ototoxicităţii). Această doză se poate repeta până la doza totală de 10 mg/kg/zi. Dacă nu se obţine creşterea diurezei, se opreşte administrarea.

Doza de Manitol este de 0,3g/ Kgc, în pev de 30 min şi se poate asocia cu administrarea de Furosemid. Trebuie acordată o atenţie deosebită riscului de supra-încărcare osmotică a tubilor renali, ce poate agrava leziunea preexistentă, acest fapt limitând utilizarea Manitolului.

Tratamentul *hiperpotasemiei* se impune după depăşirea valorii de 5 mEq/l. Este interzisă administrarea de potasiu şi este necesară monitorizarea pacientului prin ECG şi ionograme repetate zilnic. Când valoarea potasemiei depăşeste 5,5 mEq/l se administrează pev cu glucoză 10-30% şi răşini schimbătoare de ioni, Kayexalat 1g/ Kgc p.o. în Sorbitol 70%, 2ml/Kgc. Sorbitolul determină diaree osmotică cu scăderea potasemiei. Valoarea potasemiei de 7 mEq/l indică o stare critică şi impune administrarea de gluconat de Ca 10% în doză de 0,5 ml/ Kgc i.v. lent 10 minute cu monitorizarea ECG. Administrarea calciului iv contracarează efectele de membrană ale potasiului la nivelul miocardului. Dacă în timpul administrării se observă o scădere a ritmului cardiac sub 45 bătăi/min la copilul mare sau la sub 80 bătăi/min la sugar, se impune oprirea administrării calciului. Se poate asocia şi administrarea de bicarbonat de Na 8,4‰ în doză de 2 mEq/ kg iv. şi pev cu glucoză 50% 1ml/kg

tamponată cu insulină ordinară 1 UI/ 5g glucoză administrată, care vor contribui la scăderea nivelului potasiului seric. Metoda este riscantă datorită hipoglicemiei ce se poate instala după administrarea glucozei tamponate cu insulină. În cazul persistenței hiperpotasemiei şi asocierii fenomenelor cardiace se impune practicarea hemodializei.

*Acidoza metabolică severă* (pH < 7,15, RA < 8 mEq/l) necesită corecție deoarece există riscul deprimării respirației, creşterii inotropismului cardiac şi declanşării tetaniei. Se va face o corectie parțială a acidozei folosind formula:

$$(12- RA) \times G \times 0,3 = mEq\ NaHCO3$$

*Tratamentul modificarilor metabolismului fosfocalcic* se va face diferențiat în funcție de prezența sau absența manifestărilor de tetanie. În absența tetaniei se va încerca scăderea fosforemiei prin administrarea chelatorilor de fosfor, cum ar fi carbonatul de calciu în doză de 2-3g/zi. În prezența tetaniei se va administra Ca gluconic i.v. lent 0,5 ml/Kgc, cu monitorizare ECG.

*Tratamentul hiponatremiei* este absolut necesar mai ales în situații extreme când există riscul de edem sau hemoragie cerebrală. Corecția hiponatremiei se va face prin reducerea aportului lichidian şi administrarea de NaCl 3% (soluție hipertonă) utilizând formula:

$$(125- Na\ real) \times G\ (Kg) \times 0,6 = mEq\ Na\ Cl$$

Trebuie acordată o atenție deosebită riscului expansiunii volumului circulant cu apariția HTA şi a IC congestive. În cazul apariției complicațiilor se va recurge la hemodializă.

*Tratamentul hipertensiunii* constă în excluderea aportului de sare şi reducerea aportului hidric. Valorile de HTA severă impun administrarea de antihipertensive pe cale endovenoasă: Diazoxid iv 5 mg/ kg rapid – se poate repeta după 30 minute, Furosemid 1-2 mg/kg, Nitroprusiat de Na 0,5 – 10 mg/ kg/ min. În HTA moderată se pot utiliza Propranolol 1-2 mg/ kg, Minoxidil 0,25 – 1 mg/ kg, Hidralazină 1-5 mg/ kg/ zi Nifedipină 0,5 mg/ kg/ zi sublingual.

*Tratamentul convulsiilor* se va face cu Diazepam în doză de 0,3 – 0,5 mg/kg/ doză în ser glucozat 5% iv lent cu observarea respirației (deoarece poate determina depresia centrului respirator). După calmarea convulsiilor se va face tratamentul etiologic al acestora. Convulsiile în IRA pot fi determinate de: HTA, hiponatremie, hipocalcemie, accidente vasculare cerebrale, care vor fi tratate corespunzător.

*Tratamentul anemiei* severe se impune şi constă în transfuzii de masă eritrocitară 5 - 10 ml/kg iv lent pentru a evita apariţia HTA, IC sau a edemului cerebral.

*Epurarea extrarenală* se poate realiza prin hemodializă, hemofiltrare, dializă peritoneală. Indicaţiile hemodializei în IRA sunt precise :

- Insuficienţă cardiacă
- Edem pulmonar
- Encefalopatie hipertensivă
- Tulburări digestive necontrolabile
- Convulsii rebele la tratamentul clasic
- Manifestări metabolice severe (hiperpotasemie, hiponatremie, acidoză)

## Prognosticul IRA

Prognosticul depinde de boala de bază. Când IRA apare în cadrul unei suferinţe organice multiple, mortalitatea este mai mare. Producerea IRA în cadrul unei infecţii grave poate determina o mortalitate de 70% din cazuri, comparativ cu numai 45 % din cazuri când IRA se datorează altor cauze. Bolnavii care supravieţuiesc pot recupera funcţia renală complet, parţial, sau pot ramâne în program de dializă cronică. De aceea, orice pacient care a prezentat un episod de IRA trebuie monitorizat în continuare pentru a surprinde la timp deteriorarea funcţiei renale.

Factorii prognostici de gravitate pot fi consideraţi : hipotensiunea, nevoia de substanţe vasoactive, instabilitatea hemodinamică şi nevoia de ventilaţie mecanică şi dializă.

Capitolul 4

# INSUFICIENȚA RENALĂ CRONICĂ

O. Brumariu, Codruța Halițchi-Iliescu

## Definiție şi terminologie

Insuficienţa renală cronică (IRC) este definită ca o pierdere ireversibilă a funcţiilor renale, care are ca rezultat o scădere a ratei de filtrare glomerulară. Astfel, insuficienţa renală cronică nu este o boală propriu-zisă, ci un stadiu evolutiv al mai multor afecţiuni renale. În mod obişnuit, boala este declarată în stadiul de insuficienţă renală cronică dacă RFC este scăzută sub 75 ml/min/1,73 $m^2$ timp de minim 3 luni sau dacă în acest interval de timp creatinina serică e mai mare decât 2 mg% (176,8 mmol/l) pentru vârsta de 0-2 ani, 2,5 mg% (221 mmol/l) pentru vârsta de 3-10 ani şi 3 mg% (265,2 mmol/l) pentru vârsta de 11-15 ani

În funcţie de scăderea ratei de filtrare glomerulară, IRC se clasifică (dupa M. Kherr) astfel :

- I *Insuficienţă renală recentă („Early renal failure" – ERF)* reprezintă scăderea funcţiei renale, cu o rată de filtrare glomerulară cuprinsă între 50-80% din normal.
- II *Insuficienţă renală cronică („Chronic renal insufficiency" – CRI)* reprezintă scăderea funcţiei renale, cu o rată de filtrare glomerulară cuprinsă între 25-50% din normal.
- III *Insuficienţă renală falimentară („Chronic renal failure" – CRF)* înseamnă scăderea funcţiei renale, cu o rată de filtrare glomerulară cuprinsă între 10-25% din normal.
- IV *Insuficienţă renală terminală ("End stage renal disease" – ESRD)* reprezintă scăderea funcţiei renale, cu o rată de filtrare glomerulară de 10% din normal sau mai puţin.
- V *Uremia* – se produce cand RFG scade sub 10%. In aceasta faza rinichiul este incapabil sa mentina echilibrul ionic si acido-bazic, astfel ca acesti bolnavi dezvolta edeme, hiponatremie si hiperpotasemie. Uremia poate fi mortala in lipsa dializei.

Clearance-ul creatininei se poate calcula rapid, utilizând formula lui Schwartz.

Deoarece valoarea creatininei este influenţată de masa musculară, interpretarea valorii creatininei serice trebuie să se facă ţinând cont de starea sistemului muscular. La valori ale creatininei serice egale, copilul malnutrit, cu sistemul muscular slab reprezentat, are funcţia renală mai alterată.

## Epidemiologie

Raportul Institutului Naţional de Sănătate de la Bethesda, S.U.A., din 2002 a raportat 300.000 pacienţi cu RFG sub 15 ml/min/1,73 m², 400.000 pacienţi cu valorile RFG între 15-29 ml/min/1,73 m², 8 milioane pacienţi cu valori între 30-59 ml/min/1,73 m², 5 milioane cu RFG între 60-89 ml/min/1,73 m² şi 6 milioane cu afecţiuni renale cu RFG normală, dar care au potenţial de a evolua spre IRC.

Crearea registrelor naţionale de dializă şi transplant au deschis o nouă perspectivă asupra incidenţei IRC. Incidenţa IRC este raportată la 1-3 copii la 1 milion din populaţia generală. Într-un studiu din Chile (1996) este raportată o incidenţă de 5,7 cazuri la un milion de copii cu vârsta sub 18 ani.

Copiii reprezintă deci un procent relativ mic din totalul pacienţilor cu IRC, dar multe afecţiuni renale cronice prezente în copilărie pot evolua spre IRC la vârsta adultului tânăr. De aceea sunt necesare programele de prevenire primară care să includă cursuri de educaţie sanitară pentru familiile cu copii cu risc înalt, să constientizeze atât pacienţii cu risc cât şi pe cei care supraveghează sănătatea. Depistarea acestor factori de risc si prevenirea secundară trebuie să aparţină specialiştilor, care trebuie să diagnosticheze precoce afecţiunea renala, să monitorizeze evoluţia si sa surprinda la timp aparitia semnelor de IRC.

Cele mai importante cauze de IRC sunt cuprinse în tabelul nr.1.

Cele mai frecvente cauze întâlnite sunt anomaliile aparatului urinar. Uropatia obstructivă este raportată în 23% din cauzele întâlnite în S.U.A. (raportul NIH – Bethesda, S.U.A., 2002). Anomaliile aparatului urogenital generează insuficienţa renală în prima decadă de viaţă. Dacă IRT apare după vârsta de 8-12 ani, este produsă, de regulă, de boli renale câştigate, dintre care cele mai frecvente sunt glomerulonefritele cronice.

TABELUL 1

**Cauzele IRC la copil**

| |
|---|
| Glomerulonefrite cronice |
| Boli congenitale/ereditare:<br>- malformaţii obstructive ale aparatului excretor<br>- agenezie renală<br>- displazie renală<br>- boli chistice renale (ADPKD, ARPKD)<br>- sindrom Alport |

| |
|---|
| Vasculite |
| Boli metabolice:<br>- cistinoza<br>- nefrita urică<br>- nefropatia oxalică |
| Şocul septic, traumatisme sau exereze chirurgicale |
| Sindromul nefrotic congenital |
| Boli maligne:<br>- limfoame<br>- tumori renale şi ale tractului urinar |
| Cauze neclasificate |

## Fiziopatologia IRC

Manifestările clinice din IRC reflecta o combinaţie între imposibilitatea menţinerii echilibrului hidro-electrolitic, acumularea metaboliţilor toxici şi lipsa unor hormoni (eritropoetina, forma bioactivă a 1,25 – dihidroxi-vitaminei D3, parathormonul).

Progresia bolilor renale spre IRC poate fi explicată prin ***teoria nefronului restant***. Distrugerea nefronilor în urma procesului inflamator (PN recidivante, GN cronice) determină preluarea funcţiei de către nefronii restanţi. Hiperfiltrarea produsă în nefronii restanţi este expresia unei creşteri a tensiunii intraglomerulare, care se produce chiar în absenţa hipertensiunii arteriale sistemice. Existenţa presiunii intraglomerulare crescute induce producerea glomerulosclerozei. Mecanismul producerii acestei glomeruloscleroye include prezenţa stress-ului pulsatil indus de hipertensiunea intraglomerulară asupra pereţilor vasculari. Celulele mezangiale supuse acestor pulsaţii mecanice produc citokine proinflamatorii în cantităţi mari. Aceste citokine sunt responsabile de hipertrofia şi hiperplazia glomerulară, şi sunt considerate adevăraţi factori de creştere (angiotensina II, endotelinul, factorul de creştere derivat plachetar, factorul β de transformare a creşterii şi TNFα). Agnes Fogo (2002) a raportat regresia sclerozei glomerulare la animalele tratate cu antagonişti ai receptorului 1 al angiotensinei sau inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei.

Excesul de proteine in dieta bolnavului cu IRC amplifica hiperfiltrarea in nefronii restanti. Reducerea proteinelor din dietă are ca rezultat o scădere a hiperfiltrării. Efectul benefic al regimului hipoproteic este atribuit şi scăderii aportului de fosfor, ajutând la controlul hiperparatiroidismului secundar.

Lipidele intervin în progresia bolilor renale. Radicalii liberi de oxigen eliberaţi în cantitate crescută in IRC produc o oxidare a LDL. Aceste LDL oxidate exercită efecte toxice directe asupra celulelor nefronului, stimulând eliberarea citokinelor proinflamatorii. Utilizarea hipolipemiantelor poate avea ca rezultat normalizarea lipidelor, dar şi încetineşte progresia bolii renale cronice spre fazele terminale.

Un alt factor de progresie a bolilor renale cronice îl constituie alterarea hemostazei locale. Cantități crescute ale inhibitorului 1 al activatorului plasminogenului (PAI-1) au fost găsite în leziunile de scleroză glomerulară. Angiotensina II (ANG II) stimulează producția de PAI-1. Inhibarea ANG II produce și o modelare a procesului tromboză – fibrinoliză, determinând reducerea procesului de scleroză glomerulară.

Activarea plachetelor prin complexe imune circulante determină eliberarea substanțelor cu acțiuni chemotactice sau vasoactive (factorul de activare plachetar – PAF, factorul de creștere derivat plachetar – PDGF). Această participare a plachetelor în progresia bolii renale constituie suportul introducerii antiagregantelor plachetare în terapia nefropatiilor cronice.

Prezența leziunilor tubulo-interstițiale în evoluția unor nefropatii cronice este o consecință a factorilor proinflamatori descriși mai sus, precum și un element declanșator al unor fenomene locale, ce pot conduce la perpetuarea leziunii renale. Prezenta acestor leziuni constituie un element de progresie autonomă de care clinicianul trebuie să țină cont când îl găsește semnalat în eșantioanele obținute prin biopsia renală. Prezența celulelor inflamatorii în interstițiul renal joacă rolul de stimulare a procesului de fibroză și scleroză.

În concluzie, glomeruloscleroza este o consecință a unei acțiuni complexe exercitate de factorii de creștere secretați de celulele renale reziduale, precum și a modificărilor metabolice, hemodinamice și de coagulare prezente în unele afecțiuni renale cronice (Fig.nr.1).

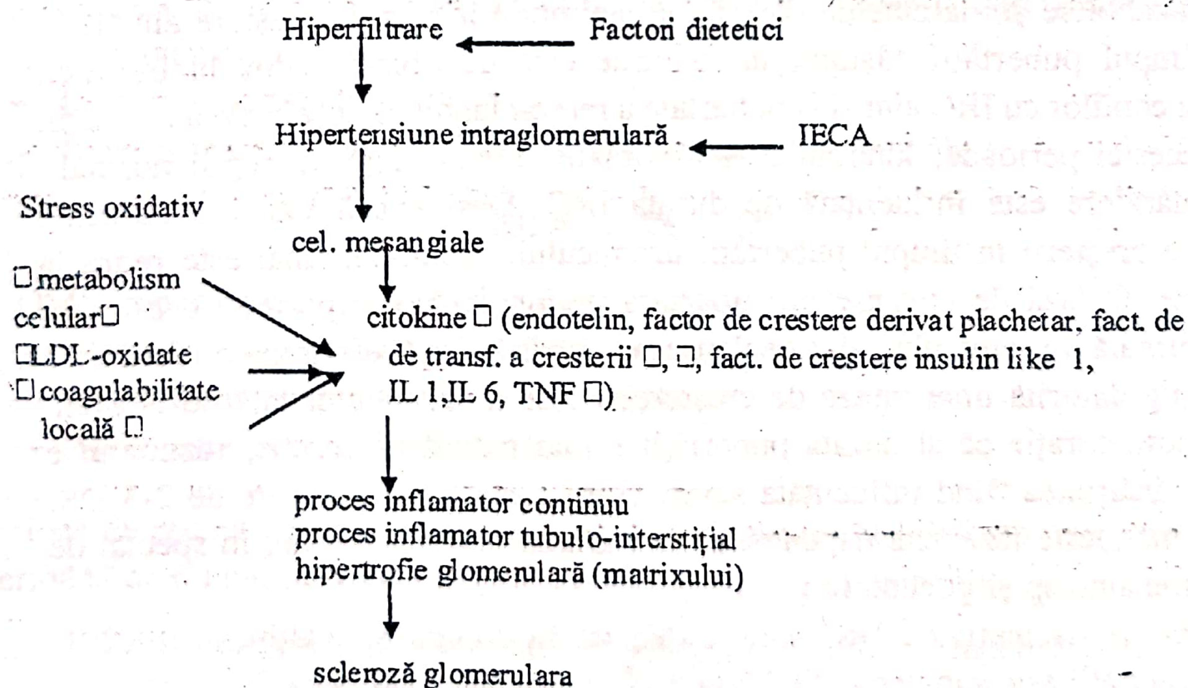



Fig. 1. Progresia bolii renale cronice spre IRCT

# Sindroame clinice şi biologice în IRC

## I. Tulburările de creştere şi dezvoltare în IRC

Creşterea şi dezvoltarea normală a copilului poate fi afectată de apariţia IRC, în funcţie de vârsta copilului. Cea mai dinamică perioadă de creştere este observată în primii 2 ani de viata. În această perioadă creşterea este guvernată de factorii nutriţionali. Apariţia IRC va determina instalarea unei întârzieri în creştere foarte accentuată. Copilul cu IRC congenitală prezintă o întârziere în dezvoltare chiar în perioada intranatală. Această întârziere fetală poate fi explicată prin acumularea de substanţe care nu pot fi eliminate prin placentă. În perioada postnatală precoce (early postnatal life) anorexia, tulburarea echilibrului hidroelectrolitic dată de uremie, vărsăturile recurente, acidoza metabolică, precum şi hipercatabolismul indus de apariţia stărilor infecţioase sunt factori care pot compromite creşterea.

După această perioadă de dezvoltare rapidă, viteza de creştere scade. In perioada care urmeaza cresterea este influentata in mare parte de hormonul de crestere (GH) (vezi cap.VI). Pacienţii care dezvoltă IRC după vârsta de 2 ani pierd în viteza de creştere proporţional cu gradul de afectare a funcţiilor renale. Creşterea este subnormală dacă RFG scade în jur sau sub 25 ml/min/1,73m². Gradul anemiei, acidozei metabolice şi malnutriţia contribuie mai puţin la rata de creştere anuală.

În timpul pubertăţii câştigul în înălţime este de obicei redus la uremici. Observarea copiilor cu IRC ajunşi la pubertate a relevat faptul că accelerarea creşterii, specifică acestei perioade, întârzie cu aproximativ 2-3 ani faţă de copiii normali. Această întârziere este influenţată de durata IRC. Deşi există totusi o oarecare accelerare a creşterii în timpul pubertăţii uremicului, rezultatul final este redus la ambele sexe. O fază de creştere prepubertară prelungită poate permite o creştere aproape normală a uremicului, dar declanşarea pubertăţii va determina o pierdere a acestui câştig datorită unei viteze de creştere reduse a uremicului faţă de normal. Având în consideraţie că şi durata pubertăţii e mai redusă la uremic, rezultatul e dezastruos, înălţimea fiind influenţată sever, constatându-se o reducere de 2-3 DS. Creşterea din aceste faze este dependentă de mecanismele endocrine, în special de hormonii somatotrop şi gonadotrop.

Astfel, la pacienţii cu IRC care a debutat în copilărie, înălţimea atinsă la sfârşitul pubertăţii este sub percentilul 3 la 50% din cazuri. Înălţimea finală este mai compromisă la pacienţii cu afecţiuni renale congenitale. Glomerulopatiile cronice, deşi intervin mai târziu, pot produce o întârziere în creştere remarcabilă, determinând astfel ca o parte din pacienţi să fie beneficiari ai tratamentului cu hormon de creştere.

## Etiologia insuficienţei de creştere în IRC

Patogeneza întârzierii în creştere este complexă şi parţial înţeleasă. O serie de factori precum sindromul de malnutriţie, tulburarea metabolismului hidroelectrolitic, acidoza metabolică, osteodistrofia renala şi deficienta in factori hormonali (axa STH – IGF1) sunt responsabili de insuficienţa de creştere. Pe lângă aceşti factori, momentul instalării IRC, durata şi severitatea bolii, tratamentele utilizate şi mediul social, pot juca un rol important.

Este uşor de înţeles că o afecţiune renală cronică cu o evoluţie severă care apare în cursul primei copilării va influenţa creşterea organismului mai mult decât o apariţie a aceleiaşi afecţiuni mai târziu, după închiderea cartilagiilor de creştere. De asemenea, acţiunea secundară a unor medicamente (ex. Prednison) poate să se sumeze acţiunii unei boli cronice, afectând mai mult creşterea.

### 1. *Sindromul de malnutriţie*

a) *Evaluarea stării de nutriţie* la pacienţii cu IRC se face prin aprecierea următorilor indici şi constante antropometrice :
- Greutatea corporală – dificil de apreciat datorită jocului hidroelectrolitic şi a edemelor prezente in fazele avansate ale bolii. De regula se urmăreşte greutatea seacă, mai ales în situaţia pacienţilor aflaţi în predializă sau chiar în cursul dializei cronice. Se consideră greutate seacă greutatea la care pacientul este normotensiv.
- Înălţimea corporală
- Indexul masei corporale (BMI) este calculat după formula

$$BMI = G\ (kg)\ /\ T^2$$

OMS împarte malnutriţia în 3 grade, în funcţie de BMI :
- Malnutriţie uşoară (BMI = 17-18,49)
- Malnutriţie moderată (BMI = 16-16,99)
- Malnutriţie severă (BMI < 16)

Este de reţinut faptul că în cazul pierderii a mai mult de 10% din greutate într-o perioadă de 6 luni, pacientul trebuie investigat pentru malnutriţie.

- Pliul cutanat tricipital, subscapular, suprailiac, circumferinţa braţ mediu superior (măsurarea circumferinţei braţului la jumătatea distanţei între acromion şi olecran).
- Albumina serică este un marker biochimic de malnutriţie, dar şi un factor predictiv al mortalităţii, dacă la începutul programului de dializă valoarea ei este sub 0,4g/dl.

- Prealbuminele reprezintă un indicator mai sensibil pentru malnutriţie decât albuminele. O valoare sub 30 mg/dl este asociată cu o creştere a mortalităţii la pacienţii cu IRCT aflaţi în dializă cronică.

Aceşti indicatori antropometrici şi biochimici trebuie reevaluaţi la un interval de 3-6 luni.

b) *Cauzele malnutriţiei la copilul cu IRC* sunt următoarele:
- *Apetitul scăzut* – poate fi influenţat de:
  - Acumularea toxinelor uremice
  - Stări de comorbiditate asociate:
    - infecţii
    - inflamaţii sistemice
    - tulburări ale motilităţii gastrice (greţuri şi vărsături)
    - medicamente şi diete insuportabile
    - sindromul anemic asociat
    - hiperleptinemia prezentă la pacienţii cu IRCT

c) *Malnutriţia se produce prin două mecanisme:* lipsa aportului energetic şi prezenţa hipercatabolismului metabolic.

Aportul energetic scăzut este guvernat de lipsa apetitului, precum şi de regimul dietetic hipocaloric şi neatractiv. Nu pot fi excluse pierderile proteice urinare sau în lichidul dializat la bolnavi cu dializă peritoneală. Prezenţa acidozei metabolice corelează cu hipercatabolismul proteic. Scaderea metabolismului energetic determină o utilizare a aminoacizilor cu lanţuri ramificate ca sursă de energie alternativă. Aceşti aminoacizi (valina, leucina, izoleucina) au rol important în creştere. Administrarea de ketoacizi amelioreazǎ statusul nutriţional. O dietă săracă în proteine (0,6 g/kg/zi) reduce acumularea produşilor toxici şi poate întârzia progresia spre IRC, dar induce malnutritie si incetineste cresterea.

Procesul inflamator determina creşterea catabolismului, hiposerinemia şi stress-ul oxidativ. Cauzele inflamaţiei pot fi insuficienţa renală însăşi, care determină o acumulare de compuşi proinflamatori, precum şi creşterea activităţii oxidative a plasmei. Condiţiile inflamaţiei sunt generate de depresia imunităţii la pacienţii uremici, care permit producerea infecţiilor cu germeni oportunişti. Deasemenea utilizarea de membrane bioincompatibile este sursa de inflamatie la pacienţii în program de dializă cronică. Status-ul inflamator este indicat de creşterea proteinei C reactive (CRP).

Inflamaţia, alături de stress-ul oxidativ, ganerează leziuni epiteliale si, în prezenţa dislipidemiei, poate accelera procesul aterosclerotic. Astfel, procesul aterosclerotic este în strânsă relaţie cu malnutriţia şi inflamaţia la bolnavul cu IRC terminală. Asocierea tulburărilor metabolismului fosfocalcic cu aceste condiţii favorizează

depunerile calciului în peretele vascular, modificând elasticitatea şi complianța vasculară. Astfel, malnutritia se evidentiaza ca un factor de risc in mortalitatea prin boli cardiovasculare la pacientii cu IRC. Nivelul crescut de CRP este considerat un factor de risc de deces prin boli cardiovasculare.

### 2. *Alte cauze ale tulburărilor de creştere şi dezvoltare*

Alte cauze ale tulburărilor de creştere şi dezvoltare, cum ar fi osteodistrofia, acidoza metabolică, tulburările hidroelectrolitice, factorii hormonali, vor fi tratate în capitole separate.

## II. Osteodistrofia renală

Modificarile osoase produse în insuficienţa renală cronică sunt descrise de aproape un secol. Rinichiul joacă un rol important în homeostazia electrolitilor, intervenind în metabolismul calciului, fosforului, magneziului şi participă la catabolismul hormonului paratiroidian şi la sinteza vitaminei D.

Modificările osoase produse îmbracă un aspect foarte larg, mergând de la leziuni scheletice asociate unui turnover înalt, la leziuni osoase cu turnover scăzut. Aceste leziuni sunt de diferite intensităţi, depinzând de durata şi stadiul IRC. Se observă că tratamentul osteodistrofiei renale este cu atât mai dificil cu cât leziunile sunt mai severe. În consecinţă, este un deziderat ca diagnosticul să fie precoce şi tratamentul să înceapă în primele faze de boală.

### 1. Patogeneza osteodistrofiei renale

**Leziunile osoase cu turnover înalt** sunt consecinţa hiperparatiroidismului secundar. Această tulburare hormonală este provocată de:

- retenţia de fosfor,
- alterarea metabolismului vitaminei D,
- rezistenţa osului la acţiunea PTH,
- alterările receptorului sensibil la calciu.

*Retenţia de fosfor* se dezvoltă în special când RFG reprezintă 25 – 30% din normal. Hiperfosforemia determină indirect creşterea secreţiei de PTH, prin scăderea nivelului de calciu şi prin scăderea sintezei de calcitriol, datorită inhibiţiei enzimei 1 α hidroxilază. Această enzimă este responsabilă de conversia 25 – hidroxivitaminei D în metabolitul activ 1,25 – dihidroxivitamina D3.

Hiperfosfatemia a fost implicată în explicarea hiperplaziei glandelor paratiroide la pacienţii cu IRC. La modelele animale, suplimentarea de fosfor induce creşterea

glandelor paratiroide, pe când restricţia de fosfor va determina reducerea acestui proces. Hiperplazia glandei paratiroide şi alterările în reglarea eliberării PTH sunt considerate drept factorii cei mai importanţi care produc excesul secreţiei de PTH în IRC.

*Alterarea metabolismului vitaminei D* consta în primul rând în imposibilitatea transformării 25 hidroxivitaminei D în 1,25 dihidroxivitamina D3, datorită scăderii enzimei 1 α hidroxilază. Nivelele scăzute de calcitriol induc o insuficienta absorbţie a calciului la nivelul tubului digestiv şi a tubului contort renal şi determină apariţia hipocalcemiei.

Pe de altă parte, calcitriolul reglează sinteza PTH prin intermediul receptorilor vitaminei D. Astfel, vitamina D este unul din factorii cei mai importanţi implicaţi în reglarea PTH şi a proliferării celulelor glandei paratiroide.

*Alterările receptorului de sensibilitate la calciu* este al treilea mecanism implicat în producerea leziunilor de osteodistrofie renală cu un turnover înalt al osului. Concentraţia calciului extracelular este menţinută la nivele normale prin acţiunea rapidă a PTH şi a 1,25 dihidroxivitaminei D3 asupra organelor ţintă principale: osul, rinichiul şi intestinul. Un rol important în secreţia PTH dependentă de nivelul calcemiei îl joacă receptorii de sensibilitate la calciu (CaR). Ei sunt localizaţi la nivelul rinichiului, tractului gastrointestinal, glandei paratiroide şi creierului. Localizarea acestor receptori la nivelul glandei paratiroide explică acţiunea calcimimeticelor, medicamente care scad pragul activării mediate de calciu a CaR şi reduc secreţia de PTH. Alterarea acestui receptor de calciu va determina o creştere a activităţii glandelor paratiroide şi o secreţie excesivă de parathormon.

*Rezistenţa scheletului la acţiunea PTH.* Pacienţii cu IRC prezintă o întârziere în mobilizarea calciului şi a fosforului sub acţiunea PTH. Mecanismele sunt neclare, dar intervenţia toxinelor uremice, a hiperfosfatemiei şi a vitaminei D sunt recunoscute.

**Leziunile osoase cu turnover scăzut (boala adinamică sau osteomalacia).** La copilul cu IRC, boala adinamică poate să se producă în situatia în care aportul de calciu, fosfor sau de vitamina D este insuficient. La aceste condiţii patologice se adăuga, în deceniile precedente, şi utilizarea chelatorilor de fosfor pe bază de aluminiu, Toxicitatea aluminiului a fost considerată o altă cauză a osteomalaciei la copilul cu IRC. Se mai citează drept cauze ale osteodistrofiei adinamice terapia agresivă cu vitamina D, folosirea soluţiilor de dializă cu cocentraţii mari de calciu.

Boala adinamică se caracterizează prin activitatea scăzută a osteoblastilor cu reducerea formării osului. PTH seric şi fosfataza alcalină serică sunt scazute, sugerând existenţa unui hipoparatiroidism. Trebuie să ne reţină atenţia posibilitatea apariţiei unor episoade hipercalcemice, care reflectă incapacitatea sistemului osos de a încorpora un aport crescut de calciu.

## 2. Manifestări clinice

*Retardul statural* în IRC depinde de o serie de factori amintiţi mai sus, printre care este inclusă şi deficienţa de calcitriol. Tratamentul cu doze zilnice de calcitriol ameliorează creşterea în lungime a osului. S-a stabilit că există o corelaţie directă între viteza de creştere şi nivelul PTH, acesta putând acţiona ca un veritabil modulator al creşterii. Administrarea de doze mari şi intermitente de calcitriol poate duce la suprimarea activităţii osteoblastice şi la oprirea creşterii în înălţime a copilului prepuber cu IRC. Retardul statural este fie o consecinţă a supresiei PTH-ului, fie un efect direct al calcitriolului asupra activităţii condrocitului. Această întrebare nu are încă un răspuns cert. În plus, se ştie că vitamina D poate produce o creştere a nivelelor proteinelor care leagă factorul IGF – 1, fiind responsabilă, în cazul deficienţei, de blocarea creşterii. Copilul cu IRC răspunde mai greu la acţiunea hormonului somatotrop (Fig 1).

*Durerile osoase* sunt mai frecvent întâlnite la copilul cu osteodistrofie adinamică. În fazele incipiente ale bolii durerile osoase sunt nespecifice, dar pe masură ce boala progresează durerile se localizează la nivelul coloanei vertebrale şi a articulaţiilor de sprijin : şold, genunchi, glezne. Durerile se accentuează la schimbarea poziţiei şi la presiune.

*Clivarea epifizelor* este una din complicaţiile cele mai handicapante produsă de osteodistrofie. Este întâlnită mai frecvent la copilul preşcolar la nivelul epifizelor femurale, pe când la copilul mare sunt implicate şi epifizele ulnare sau radiale. Alte modificări pot fi întâlnite la nivelul metacarpienelor şi a metatarsienelor. Clinic se manifestă prin mers legănat sau şchiopătat, sau chiar prin imposibilitatea deplasării. Clivarea epifizelor este mai frecvent întâlnită în formele de osteodistrofie cu turnover înalt al osului. Diagnosticul se confirmă radiologic.

*Deformările scheletice* apar în cazurile cu evoluţie îndelungată, care nu au fost tratate ori au fost tratate incorect. Cele mai întâlnite aspecte sunt incurbarea oaselor lungi ale membrelor, localizată mai ales la nivelul membrelor inferioare. Pacienţii cu vârstă sub patru ani pot avea semne clinice asemănătoare rahitismului carenţial : lăţirea metafizelor, craniotabes, bose frontale, matanii costale, anomalii dentare (Fig. 2, 3, 4).

*Miopatia* este prezentă în formele avansate şi accentuează tulburările de mers deja existente. Nerecunoaşterea ei determină restricţii în activitatea fizică, ceea ce influenteaza negativ calitatea vieţii acestor pacienţi. Diagnosticul se pune pe baza istoricului bolii şi a examenului clinic. Modificările electromiogramei sunt nespecifice, iar enzimele musculare sunt în limite normale. În mecanismele de producere sunt incluse hiperparatiroidismul secundar şi tulburările metabolismului vitaminei D. Administrarea vitaminei D poate ameliora manifestările clinice.

*Calcificările extrascheletice în țesuturile moi* sunt întâlnite mai rar la copii decât la adulți. Milliner și colaboratorii au găsit la 120 de autopsii efectuate la copiii aflați în dializa cronică prezența calcificărilor extrascheletice în proporție de 60%. Aceste calcificări au fost descrise la nivelul vaselor de sange, plămânului, rinichiului, SNC, mucoasei gastrice și arterelor coronare. La 10% dintre copiii dializați se întâlnește „ochiul roșu", expresie clinică a depunerii de calciu la nivelul corneei. Aceste calcificări pot fi evidențiate cu ajutorul lămpii cu fanța. Calcificările pulmonare pot determina o insuficiență respiratorie de tip restrictiv. Durerile articulare pot fi generate de cauzele descrise mai sus (osteoporoză, miopatie), dar și de inflamația locală generată de depunerile de calciu periarticular. Calcificările cardiace, vizibile mai ales la adult, pot afecta și la copil media vaselor (scleroza Mönckeberg) și pot reprezenta factori predictivi ai decesului. Aceste calcificări pot afecta și accesul vascular (fistula arteriovenoasă) pentru hemodializă, vasele coronariene și valvele cardiace.

## 3. Diagnosticul osteodistrofiei renale

### a) *Modificări biochimice*

Calciul seric este adesea scăzut la copiii cu IRC moderată sau avansată, necesitând tratament precoce cu preparate de calciu și vitamina D.

Fosforul începe să crească în momentul în care RFG scade sub 30 ml/min/1,73 m$^2$ și trebuie menținut la nivele cât mai apropiate de normal, astfel încât produsul Ca × P să nu depășească 55 mg$^2$/dl$^2$. Depășirea acestui prag determină creșterea riscului depunerii extrascheletice a calciului.

Fosfataza alcalină serică (FAS) este un marker biochimic al activității osteoblaștilor. Ea corelează direct cu leziunile histologice de tip osteitis fibrosa. Administrarea intermitentă a vitaminei D3 determină o scădere a valorii FAS, dar favorizează instalarea leziunilor specifice bolii adinamice.

Hormonul paratiroidian (PTH) joacă un rol crucial în producerea osteodistrofiei. Nivelele lui sunt crescute la pacienții cu IRC moderată sau severă. Metoda de măsurare a PTH-ului seric este imunometrică. Un nivel al PTH-ului peste 200 pg/ml corelează foarte bine cu leziunile de osteitis fibrosa. O valoare a PTH-ului sub 200 pg/ml pledează pentru o boală adinamică a osului. Existența unor metode noi de măsurare a PTH-ului crește șansa de a diagnostica noninvaziv alte subtipuri histologice, permițând o conducere mai corectă a tratamentului.

### b) *Modificări radiologice*

Primele modificări se datorează hiperparatiroidismului secundar și marchează resorbția osoasa crescută. Ele sunt localizate subperiostal sau pe fața internă a corticalei. Cele mai frecvente modificări sunt întâlnite la nivelul falangelor medii sau proximale, a colului femural și în porțiunea proximală a tibiei.

Prezența eroziunilor și dispariția septurilor interalveolare la nivelul maxilarului reprezintă semne de hiperparatiroidism secundar grav.

Leziuni la nivelul zonelor de creștere, asemănătoare celor din rahitismul vitaminosensibil pot fi observate la nivelul articulației pumnului la copilul cu IRC.

Semnele osteomalaciei sunt mai puțin frecvente la copil. La copilul mare pot să apară pseudofracturi și zone de pierdere de substanță vizibile în corticală osoasă. (Fig. 5, 6, 7).

c) *Scintigrafia osoasă*

Permite estimarea severității bolii osoase și poate face diferențierea între leziunile de osteitis fibrosa și cele cu turnover osos scăzut. De asemenea pot fi evidențiate și calcificările extrascheletice.

d) *Biopsia osoasă*

Furnizează date importante asupra osteodistrofiei. Indicațiile biopsiei osoase sunt următoarele:

- Investigarea unei hipercalcemii persistente, înaintea paratiroidectomiei.
- Hipercalcemie inexplicabilă asociată cu nivele ale PTH-ului între 200 – 500 pg/ml.
- Evaluarea histologică a răspunsului la variate modalități terapeutice.
- Diagnosticul bolii osoase induse de aluminiu.

Aspectele anatomopatologice întâlnite în osteodistrofia renală sunt:

- *Osteitis fibrosa* caracterizată prin rata crescută de formare a osului, asociată cu o creștere a resorbției osoase. Țesutul fibros este acumulat în trabeculele osoase precum și în măduva osoasă, accentuând sindromul anemic.
- *Boala adinamică a osului* se caracterizează printr-un numar scăzut de osteoblaști, cu formarea de osteoid, absența fibrozei și un număr redus de osteoclaști. Rata de formare a osului este scăzută.
- *Osteomalacia* este forma extremă a leziunilor cu turnover scăzut și se caracterizează printr-un exces de osteoid și acumularea de colagen nemineralizat în os. Activitatea osteoblastică este redusă, cu scăderea ratei de creștere a osului.
- Recent au fost descrise *forme mixte*, cu leziuni atât de osteitis fibrosa cât și de boala adinamică. Pacienții prezintă valori crescute ale PTH-ului, cu un os insuficient mineralizat.

## III. Tulburările hematologice în IRC

### 1. Sindromul anemic

În 1836, Bright a făcut prima asociere între boala renală şi prezenţa sindromului anemic. Anemia de cauză renală se dezvoltă când RFG scade sub 20-30 ml/min/1,73 m². Totuşi ea poate fi întâlnită şi în stadiile incipiente ale IRC, fiind provocată de alte cauze. Astfel, mecanismele de producere ale sindromului anemic sunt multiple, elementul central rămânând producţia insuficientă de eritropoietină (EPO) de către rinichi.

*Etiologie*

Posibilele cauze ale anemiei sunt cuprinse în tabelul nr. I.

TABELUL I
**Cauzele anemiei in IRC**

| INHIBIŢIA ERITROPOIEZEI | PIERDERI SANGVINE | SCURTAREA DURATEI DE VIAŢĂ A HEMATIILOR |
|---|---|---|
| Producţie scăzută de EPO | Hemodializa | Factori extracorpusculari (toxinele uremice) |
| Deficienţă de fier şi folaţi | Eşantioane de sânge recoltate repetat în scop diagnostic | Factori corpusculari (rezistenţă scăzută a hematiilor la agenţi oxidanţi sau substanţe osmotice) |
| Inflamaţia cronică | Pierderi sangvine pe cale gastrointestinală | Hipersplenismul |
| Hiperparatiroidismul | | |
| Tratamentul substitutiv inadecvat | | |

a) Inhibiţia eritropoiezei

Producţia scăzută de eritropoietină

În 1906, Cannot şi Deflandre au descoperit un factor umoral care stimulează eritropoieza. Erslev în 1953, izolează o glicoproteină cu greutatea moleculară de 3,5 kd, pe care o denumeşte eritropoietină. Mai târziu a fost identificată gena EPO pe braţul lung al cromozomului 7, deschizând era sintezei artificiale de EPO prin inginerie genetică.

Prin introducerea EPO recombinante umane (rHuEPO) în tratamentul anemiei din IRC s-a făcut un pas hotărâtor în ameliorarea calităţii vieţii copilului cu IRC. Eritropoietina acţionează ca un factor de creştere asupra precursorilor eritroizi la

nivelul măduvei osoase, permiţând proliferarea şi diferenţierea tipurilor de eritroblaşti şi maturarea finală a eritrocitelor.

EPO este produsă în timpul vieţii fetale şi neonatale la nivelul ficatului, pentru că după această perioadă producţia ei să fie preluată de rinichi. Afecţiunile renale cronice pot fi însoţite de anemie datorită distrugerii celulelor renale producătoare de EPO, sau de inhibiţia producţiei locale de EPO de către citokinele proinflamatorii.

*Hiperparatiroidismul secundar* poate suprima eritropoieza datorită fibrozei produse la nivelul măduvei osoase.

b) Scurtarea duratei de viaţă a hematiilor

Durata de viaţă a hematiilor în insuficienţa renală scade paralel cu agravarea anemiei. Eritrocitele pacientului uremic au o susceptibilitate crescută la stimuli mecanici, osmotici şi oxidanti. Eritrocitele exercită la nivelul lor o activitate antioxidantă prin sistemul glutationului şi al altor enzime antioxidante. Instalarea sindromului anemic produce astfel la pacientul uremic un puternic dezechilibru în apărarea antioxidantă.

În IRC creşterea stressului oxidativ se produce într-o stare paradoxală de hipoxie generală în anemie. Hipoxia generează la rândul ei producţia de radicali liberi oxidanţi cu multiple consecinţe. Aceştia pot produce la rândul lor o reducere a fagocitozei, crescând susceptibilitatea uremicului la infecţii. În plus, creşterea stressului oxidativ produce şi o oxidare a LDL-ului care este un element care participă la progresia bolii renale.

c) Pierderile sangvine

Pacienţii cu IRC în program de dializa cronică, pierd cu regularitate sânge prin eşantioanele de sânge recoltate pentru laborator. Nu vindecăm bolnavii recoltând prea des sânge pentru analize ! Se constată, de asemenea, o pierdere moderată de sânge şi pe calea gastrointestinală, prin microhemoragii ale mucoasei provocate de uremie şi amplificată de administrarea de heparină.

d) Consecinţele sindromului anemic se înregistrează asupra întregului organism, în special asupra sistemului cardiovascular. Se remarcă :

- reducerea postsarcinii datorită scăderii rezistenţei sistemului vascular şi a vâscozităţii sângelui ;
- creşterea presarcinii datorită întoarcerii venoase crescute ;
- creşterea funcţiei ventriculare stângi, prin creşterea activităţii simpatice şi a factorilor inotropi. Această ultimă consecinţă va determina o hipertrofie maladaptativă.

Tratamentul anemiei cu eritropoietină poate produce o ameliorare a modificărilor cardiace, care este însă dependentă de severitatea acestor modificări. În consecinţă,

se desprinde ideea începerii tratamentului anemiei cu EPO încă din fazele precoce ale IRC, pentru a preveni producerea modificărilor cardiace.

Consecinţele sindromului anemic asupra organismului sunt:

- rezistenţă scăzută la infecţii;
- scăderea funcţiei cognitive;
- risc crescut de morbiditate şi deces. Sindromul anemic prezent la copilul uremic reprezintă unul dintre factorii de risc non-convenţionali de tulburări cardiovasculare şi deces.

Evaluarea sindromului anemic se face prin următoarele teste de laborator:

- Concentraţia hemoglobinei;
- Indicii eritrocitari (VEM, CHEM, HEM);
- Numărătoarea reticulocitelor;
- Determinarea fierului seric;
- Rezervele de fier circulant (feritină);
- Capacitatea de saturare a transferinei;
- Măsurarea procentului de hematii hipocrome (determinare automată), care reflectă fierul disponibil pentru eritropoieză.

e) Tabloul clinic este cel al anemiilor în general. Simptomele se instalează lent, când hemoglobina scade sub 10 g/dl. Aspectul de laborator este cel mai frecvent acela al unei anemii normocrome, normocitare, aregenerative. De regulă, ea apare în faza de azotemie fixă, când RFG scade sub 30 ml/min/1,73 mp. Atunci când domină lipsa de fier aspectul hematiei este de microcit.

## 2. Defectele hemostazei în IRC

Sindromul hemoragipar la copilul cu IRC se datorează:

- Deficitelor plachetare cantitative sau calitative (alterări ale adezivităţii şi agregabilităţii);
- Tulburărilor coagulării produse prin pierderea unor inhibitori ai coagulării (antitrombina III), deficienţei de vitamina K, activităţii fibrinolitice crescute şi prezenţei în circulaţie a unor anticoagulanţi heparin – like.

Ele sunt accentuate de substantele toxice acumulate în sânge, care produc o inhibare a agregabilitatii plachetare, precum şi de utilizarea heparinei. Oxidul nitric derivat din celulele endoteliale vasculare, prin contracararea vasoconstricţiei, favorizează tendinţa crescută la sângerare.

Complicaţiile tromboembolice sunt foarte rare la copilul cu IRC. Dacă se produc, trebuie evaluată existenţa unui factor congenital predispozant.

## IV. Modificările cardiovasculare la copilul cu IRC

Cauza principală de deces la adulţii uremici o reprezintă afecţiunile cardiovasculare. În mod ciudat, la copilul uremic una dintre principalele cauze de deces rămâne afectarea cardiovasculară (R.S.Parker – Raportul anual asupra bolilor renale terminale în SUA 2001, J.of Pediatrics 2002). Astfel, rata de deces prin bolile cardiovasculare la copiii uremici, este de o mie de ori mai mare decât în populaţia generală de aceeaşi vârstă.

Decesul corelează foarte strâns cu existenţa hipertrofiei ventriculului stâng şi a bolii coronariene. Dat fiind ca la adultul uremic, de multe ori afectarea cardiacă există deja în momentul instalării bolii renale, factorii de risc tradiţionali ai bolii coronariene sunt identificaţi în majoritatea cazurilor (HTA, diabetul zaharat, hiperlipemia şi hiperhomocisteinemia). Aceşti factori sunt întâlniţi şi la copiii uremici, dacă sunt urmăriţi cu atenţie. HTA este prezentă la 70 – 80% dintre aceşti copii. În plus, dislipidemia şi rezistenţa la insulină se dezvoltă în timpul dializei cronice. La aceşti factori se adaugă noi factori non – tradiţionali, care cresc riscul decesului prin bolicardiovasculare : anemia, hipoalbuminemia, supraîncarcarea volemică, inflamaţia cronică şi hiperparatiroidismul, explicând rata crescută a mortalităţii cardiovasculare la copiii uremici.

Modificările cardiovasculare întâlnite cel mai frecvent în IRC sunt :

### Cardiomiopatia uremică (CMP)

*Etiopatogenie*

Factorii implicaţi în producerea CMP sunt : HTA, volumul circulant crescut, sindromul anemic, fistula arterio-venoasă, hiperactivitatea sistemului renină – angiotensină şi a sistemului vegetativ simpatic, producţia în exces a PTH-ului.

Elementul declanşator al disfuncţiei ventriculului stâng este hipertensiunea arteriala. Ei i se adaugă sindromul anemic şi scurtcircuitarea sângelui prin fistula arterio-venoasă, ducând la creşterea presarcinii. Supraîncărcarea de volum va determina creşterea volumului ventriculului stâng (dilataţie) şi apoi a masei ventriculului stâng (hipertrofie), determinând o scădere a contractilităţii VS şi instalarea disfuncţiei VS.

HTA va determina o creştere a postsarcinii, ce va determina o creştere a rigidităţii VS şi o scădere a complianţei, urmată de o creştere a presiunii telediastolice, cu instalarea disfuncţiei diastolice a VS. Disfuncţia sistolică şi diastolică a VS generează insuficienţa cardiacă congestivă.

*Anatomie patologică*

CMP uremică se caracterizează prin : hipertrofia VS, fibroza miocardică, calcificări miocardice şi modificări în arhitectură vasculară.

*Diagnosticul CMP*

Clinic se manifestă prin dispnee care impune poziţia de ortopnee, cianoza de tip central, crepitanţe la baza toracelui.

Radiografia toracică indică o creştere a siluetei cardiace, cu un desen pulmonar accentuat şi focare de umplere care semnează prezenţa edemului cardiac.

Ecocardiografia semnalează creşterea în grosime a peretelui posterior, un sept interventricular îngroşat şi o masă ventriculară crescută. Indicatorii performanţelor cardiace sunt alteraţi (fracţia de ejecţie scăzută, fracţia de scurtare scăzută, viteza medie de scurtare a fibrei circumferenţiale mVcf1 scăzută, raportul perioada pre-ejecţie / timp de ejecţie a VS crescut, presiunea de umplere diastolică crescută, timpul de relaxare izovolumică crescut).

HTA

Severitatea HTA depinde de natura bolii renale primare şi de gradul disfuncţiei renale.

*Fiziopatologie*

Mecanismele fiziopatologice ale HTA se rezumă în principal la prezenţa hipervolemiei şi a vasoconstricţiei. Supraîncărcarea de volum este mecanismul principal de producere a HTA la copilul cu IRC. Volumul sangvin creşte prin diminuarea capacităţii renale de a elimina excesul de apă şi electroliţi.

Vasoconstricţia este o consecinţă a activării sistemului renină – angiotensină – aldosteron (SRAA), a sistemului nervos simpatic, precum şi a eliberării de substanţe vasoconstrictoare derivate din endoteliu (endotelin – 1). Aceste substanţe produc o creştere a rezistenţei vasculare periferice, iar persistenţa lor va creşte postsarcina cardiacă.

Principalele consecinţe ale HTA sunt următoarele :

- Hipertrofia VS cu disfuncţia sistolică şi diastolică ventriculară
- Accelerarea progresiei insuficienţei renale prin producerea hiperfiltrării sau ischemie generală
- Accelerarea instalării leziunilor de ateroscleroză vasculară

- Îngroşarea peretelui vascular cu remodelare (hipertrofia şi hiperplazia intimei şi mediei)
- Alterarea compliantei vasculare

Prezenţa HTA în fazele predialitice ale IRC, este un predictor independent al progresiei bolii spre IRC terminală.

## Tulburările de ritm

Tulburările de ritm apar mai rar la copii. La bolnavii dializaţi poate să apară o tahicardie determinată de scăderea volumului circulant. La unii copii s-a remarcat prelungirea intervalului QT, care poate precede apariţia tahicardiilor ventriculare, de cele mai multe ori fatale.

## Pericardita uremică

Pericardita uremică este raportată destul de frecvent în IRC. Semnele clinice sunt clasice. În faza uscată simptomatologia este dominată de durerea precordială. Auscultaţia pune în evidenţă frecatura pericardică.

Apariţia lichidului pericardic determină dispariţia durerii precordiale şi a frecăturii pericardice, în schimb se remarcă asurzirea zgomotelor cardiace şi dispariţia şocului apexian. Matitatea precardiacă se măreşte. Aspectúl radiologic clasic este de „cord în carafă". Dispneea se accentuează, bolnavul luând poziţia aplecată în faţă (rugăciunea mahomedană) pentru uşurarea respiraţiei.

Bolnavul dializat prezintă o toleranţă scăzută la ultrafiltrare (scădere în greutate). Tamponada cardiacă se întâlneşte în special, în cazurile de pericardita hemoragică. Semnele evocatoare sunt: dispneea severă (poziţie mahomedană!), puls paradoxal, turgescenţa venelor jugulare, hepatomegalie. Diagnosticul de certitudine este precizat ecocardiografic.

## Modificările vasculare

S-a remarcat că la adultul uremic există o creştere a rigidităţii (stiffness) vasculare, însoţită de o scădere a complianţei vasculare. Această rigiditate vasculară crescută este o consecinţă a instalării aterosclerozei, precum şi a calcificărilor vasculare, în special pe tunica musculară (mijlocie).

Studiile făcute cu ajutorul tomografiei computerizate cu flux de electroni au demonstrat prezenţa calcificărilor coronariene la adulţii tineri (20-30 ani) aflaţi în program de dializa cronică de la vârsta de 13-14 ani. Prezenţa acestor calcificări corelează mai mult cu markerii de inflamaţie şi cu factorii de risc netradiţionali şi mai puţin cu cei tradiţionali.

La copilul dializat se observă şi o alterare a mediei vasculare decât o prezenţă a procesului atherosclerotic. Coates recomandă utilizarea termenului de arteriolopatie uremică calcifiantă (AUC). Mortalitatea prin boli cardiovasculare la uremicul tânăr este o consecinţă a tulburărilor produse de AUC, cardiomiopatia uremică şi în mai mică măsură a procesului de ateroscleroză.

Factorii determinanţi pentru producerea calcificărilor coronariene sunt:

- Produsul Ca × P crescut
- Nivelurile crescute sau scăzute ale PTH
- Administrarea excesivă a vitaminei D
- Prezenţa procesului inflamator
- Timpul scurs de la începerea programului de dializă cronică.

Producerea acestei vasculopatii uremice se datorează unei particularităţi a celulei musculare netede de la nivelul vasului, care sub acţiunea toxinelor uremice şi a vitaminei D în exces capătă caracteristici asemănătoare osteoblastului, secretând substanţe specifice acestuia (osteocalcină, osteopontină). În prezenţa unui produs fosfo-calcic crescut şi a scăderii unor factori inhibitori ai calcificării (feritină, osteoprotegerină, proteină gla) se permite producerea procesului de calcificare la nivelul musculaturii vasculare.

Consecinţele rigidizării vasculare sunt creşterea postsarcinii cardiace, care favorizează hipertrofia VS, creşterea velocităţii undei pulsatile, care poate fi considerată un factor de predicţie al mortalităţii prin boli cardiovasculare.

## V. Modificările metabolice

### 1. Modificările hidroelectrolitice şi acidobazice

*Natriul*

Rinichiul menţine o natriemie normală prin creşterea excreţiei de sodiu în nefronii restanţi. La pacienţii uremici se remarcă o creştere a factorului natriuretic atrial (FNA), care participă la homeostazia sodiului. În ciuda acestor modificări adaptatative, eliminările de sodium se fac mai lent. La o filtrare glomerulară de 30 ml/ 1,73 m²/min, este eliminată doar jumătate din cantitatea de sodiu eliminată în mod obişnuit. În consecinţă, o administrare crescută de sodiu la un bolnav cu IRC în faza predialitică, poate determina o creştere a volumului circulant. Invers, o dietă restrictivă de sodiu poate determina o scădere a volumului circulant, rinichiul nemaiavând capacitatea de conservare a sodiului.

*Potasiul*

În IRC se remarcă o incapacitate de eliminare a potasiului, fenomen care se accentuează pe măsura pierderii funcţiei renale. În primele faze de insuficienţă renală, homeostazia se menţine prin creşterea eliminărilor renale şi extrarenale. Se produce o creştere a excreţiei fracţionate (secreţia de potasiu la nivel tubular) în nefronii restanţi, precum şi o creştere a eliminărilor acestuia prin materiile fecale. În faza terminală aceste mecanisme sunt depăşite şi se produce o acumulare a potasiului sanguin. Creşterea potasiemiei se poate manifesta prin tulburări electrocardiografice (unde T ascuţite şi de amplitudine crescută, lărgirea complexului QRS), care preced instalarea fibrilaţiei ventriculare şi a stopului cardiac.

*Balanţa hidrică*

În IRC se produce un defect în capacitatea de concentrare a urinii, concentraţia maximă ajungând la 300 mOsm/l (normal: 1500 mOsm/l). Astfel, densitatea şi osmolaritatea urinară ajung să fie egale cu valorile plasmatice. Ultrafiltratul glomerular nu mai este rezorbit, apărând o izostenurie (densitatea urinară constantă şi blocată în jurul cifrei 1010), care nu se modifică la administrarea de hormon antidiuretic. Manifestarea clinică este sindromul poliuric. Copilul mic poate fi diagnosticat şi tratat în mod eronat pentru enuresis, întârziindu-se astfel diagnosticul de IRC.

Mai mult, datorită pierderilor excesive şi a dependenţei copilului de anturaj, se pot produce deshidratări, prin lipsa compensării pierderilor lichidiene. Aceste episoade de deshidratare pot agrava leziunile renale iniţiale. Copiii cu IRC nu pot elimina un aport crescut de apă, ceea ce poate determina o creştere a volumului circulant. Această particularitate impune o monitorizare atentă a aportului parenteral de lichide la copilul cu IRC, care prezintă o stare critică, pentru evitarea unor complicaţii redutabile (edemul cerebral, edemul pulmonar acut, hipertensiunea arterială).

*Acidoza metabolică*

Rezultă din imposibilitatea excreţiei ionilor de hidrogen, sau a radicalilor acizi endogeni. Sarcina anionică este crescută prin retenţia unor anioni ca fosfaţii, uraţii şi sulfaţii. Acidoza metabolică participă la accentuarea retardului statural, scăderea calciului ionic şi producerea osteoporozei, agravarea hiperpotasiemiei, creşterea catabolismului proteic.

## 2. Modificările metabolismului glucidic, protidic şi lipidic

### *Metabolismul glucidic*

IRC se caracterizează prin intoleranţă la glucoză, în ciuda unui nivel ridicat al insulinemiei. Această rezistenţă la insulină se datorează în mare parte toxinelor uremice. Dializa ameliorează intoleranţa la glucoză. Apariţia sindromului de malnutriţie determină scăderea insulinei şi accentuarea tulburărilor acestui metabolism.

### *Metabolismul proteic*

Sindromul de malnutriţie protein-calorică se instalează trepatat în cursul evoluţiei IRC şi se datorează inflamaţiei cronice şi lipsei de aport proteic necesar. Cele mai interesante modificări ale aminoacizilor plasmatici, cu implicaţii în evoluţia bolii sunt următoarele:

*Homocisteina*, unul dintre aminoacizii al cărui metabolism depinde de vitamina B12, prezintă nivele plasmatice crescute la pacienţii dializaţi. Aceste nivele corelează direct cu morbiditatea şi mortalitatea prin boli cardiovasculare la aceşti pacienţi.

Scăderea nivelelor aminoacizilor ramificaţi (leucină, izoleucină, valină), utilizaţi ca sursă alternativă de energie, este implicată în producerea retardului staturo-ponderal.

*L-Carnitina* facilitează pătrunderea acizilor graşi cu lanţuri lungi în mitocondrie, unde prin oxidare produc energia necesară în special contracţiei musculare. Nivelul ei scăzut în IRC determină o acumulare a acizilor graşi la nivelul celulei musculare şi scăderea capacităţii de contracţie. Scăderea nivelului L-carnitinei este incriminată în producerea cardiomiopatiei uremice.

### *Metabolismul lipidelor*

Modificarea caracteristică acestui metabolism în IRC este hiperlipemia. Într-o analiză atentă se observă o creştere a următoarelor fracţii: trigliceridele, lipoproteinele cu densitate joasă (LDL), lipoproteinele cu densitate foarte joasă (VLDL) şi colesterolul total. Nivelul lipoproteinelor cu densitate mare (HDL) este scăzut. Aceste modificări încep să se contureze când rata filtrării glomerulare este în jur de 30-40 ml/1,73 $m^2$/min.

Modificările metabolismului lipidic la uremic sunt consecinţa scăderii catabolismului trigliceridelor, precum şi a unei sinteze crescute a VLDL la nivelul ficatului. Scăderea catabolismului trigliceridelor se datorează activităţii reduse a lipoprotein-lipazei (LPL). Rezistenţa crescută la insulină, precum şi existenţa unor inhibitori ai LPL, explică în parte această deficienţă.

De asemenea scăderea activităţii unei alte enzime, lecitin-cholesterol acyl transferaza (LCAT), este implicată în remodelarea HDL-colesterolului, având drept consecinţă

scădere a transportului colesterolului spre ficat. Nivelele Lp(a) sunt crescute la opiii dializaţi şi reprezintă un factor de risc independent pentru producerea leziunilor e ateroscleroză şi a trombozelor vasculare.

Aceste modificări ale metabolismului lipidic la copilul uremic explică atât produerea leziunilor de ateroscleroză mult mai rapid decât la populaţia generală, cât şi ccelerarea progresiei bolii spre IRC terminală.

## /I. Modificările sistemului endocrin

### Iormonul de creştere (GH)

ıcest hormon îşi exercită efectele sale somatotropice prin stimularea producţiei ıctorului 1 de creştere insulin – like (IGF – 1). Acest factor de creştere poate fi ıtâlnit în circulaţia sanguină (IGF – 1 circulant), fiind secretat de către ficat în urma timulării de către GH, dar şi local la nivelul cartilajelor de creştere, unde activează a un factor de creştere paracrin sau autocrin. GH induce diferenţierea precursorilor ondrocitelor de la nivelul cartilajului de creştere, care devin mai responsive la cţiunea IGF – 1 şi determină creşterea în lungime a osului.

IGF – 1 local şi circulant sunt influenţaţi de starea de nutriţie a pacientului. Rata ecreţiei GH la pacienţii cu IRC are valori care diferă de la un pacient la altul şi de ı un studio la altul. La pacientul puber secreţia de GH a fost găsită redusă, indicând sensibilitate scăzută a axei hormonului somatotrop, la efectul stimulant al hormoilor sexuali. Această discrepanţă între valoarea normală sau crescută a nivelului GH i încetinirea creşterii, a dus la conceptul scăderii sensibilităţii la acţiunea GH, în ondiţiile uremiei. Prezenţa malnutriţiei şi a acidozei agravează această lipsă de ensibilitate a structurilor. O explicaţie a acestei lipse de răspuns periferice la acţiunea ;H este reducerea densităţii receptorilor din organele ţintă ale GH.

Deşi nivelele IGF – 1 sunt normale, bioactivitatea sa este foarte redusă. Scăderea rutală a bioactivităţii se produce datorită apariţiei unor inhibitori, pe măsură ce IRC e agravează.

### ;onadotropinele

ketardul pubertar este întâlnit foarte frecvent în IRC. Tulburarea este atribuită efectelor în funcţia hipotalamică şi a gonadotropinelor. Urmărind pubertatea la ăieţi, s-a remarcat o scădere a nivelelor de testosteron. Nu există multe date asupra uncţiei ovariene în perioada prepubertară. Se ştie că femeia cu IRC terminală rezintă anomalii menstruale, infertilitate şi diminuarea libidoului.

## Insulina

Copiii aflaţi în faza de IRC terminală prezintă nivele crescute ale glicemiei, însoţite de nivele crescute ale insulinei, tablou specific fenomenului de rezistenţa periferică la insulină. Patogeneza acestei rezistenţe la insulină implică existenţa unui inhibitor, deoarece tulburările se corectează prin dializă. La aceste fenomene se adaugă şi o insensibilitate a pancreasului la glucoză şi o neoglucogeneză crescută, ceea ce alterează la rândul lor metabolismul carbohidraţilor.

Utilizarea periferică insuficientă a glucozei poate afecta metabolismul proteic, contribuind la producerea insuficienţei de creştere la copilul uremic. Asocierea hiperinsulinismului şi a hiperglicemiei cu hiperlipemia creează un context favorabil producerii premature a leziunilor de ateroscleroză.

## Hormonii tiroidieni

Nivelele T3 şi T4 au fost găsite scăzute în uremie. Conversia T3 în T4 este scăzută. Nivelul TSH este crescut şi rămâne un marker al hipotiroidismului în uremie. Unele semne din IRC terminală ca uscăciunea tegumentelor, oboseală, intoleranţă la frig amintesc de hipotiroidism.

## Cortizolul

Cortizolul este crescut, dar nu corelează cu severitatea IRC. Se observă o creştere a nivelelor acestuia în timpul şedinţelor de hemodializă.

## Sistemul renină – angiotensină – aldosteron (SRAA)

Intervenţia SRAA în producerea şi menţinerea HTA din IRC este clar dovedită. Descreşterea tensiunii arteriale în timpul şedinţei de hemodializă poate stimula eliberarea de renină fie indirect prin stimulare adrenergică, fie direct prin intermediul baroreceptorilor. Creşterea reninei poate fi stimulată prin depleţia de apă şi sare.

După transplant, nivelele crescute ale reninei se pot datora rinichiului restant, sau stenozei arterei renale secundare intervenţiei chirurgicale. Nivelul aldosteronului creşte paralel cu cel al reninei plasmatice.

## Catecholaminele

Nivelul catecholaminelor creşte în timpul dializei, datorită ultrafiltrării, reflectând răspunsul sistemului simpatic la depleţia de volum şi scăderea tensiunii arteriale.

Factorul natriuretic atrial

Acest factor prezintă un nivel crescut în IRC, având drept rezultat creşterea RFG şi a fracţiei de excreţie a sodiului şi a apei.

## VII. Tulburările imunologice în uremie

Este statistic demonstrat ca mai mult de 60% dintre copiii uremici au suferit infecţii grave şi ca infecţia este implicată în aproape 40% dintre decese. Aceste observaţii demonstrează că uremicul prezintă grave tulburări ale apărării antiinfecţioase. Principalele tulburări imunologice ale copilului cu uremie sunt următoarele:

- *Imunitatea nespecifică* este alterată prin scăderea chemotactismului.
- *Imunitatea umorală* este aparent normală, nivelele IgA, IgG şi IgM fiind normale. Totuşi, anticorpogeneza este diminuată. Seroconversia după vaccinarea antihepatita B, anitetanică şi antidifterică este mai diminuată la copiii uremici decât la cei sănătoşi.
- *Imunitatea celulară* este alterată. Se remarcă o scădere a numărului de limfocite, cu scăderea subpopulaţiilor CD4 şi CD8, dar cu păstrarea raportului acestora în limite normale. Funcţia limfocitului T este scăzută. Activitatea celulelor T helper este redusă global, iar răspunsul imun este preponderant după modelul TH1 şi mai puţin după modelul TH2. În consecinţă, răspunsul prin anticorpi LT dependenţi este redus. Acest fenomen explică răspunsul insuficient la vaccinarea antihepatică la pacienţii uremici.

# B. Evaluarea diagnostică a copilului cu IRC

Datele din istoric care atrag atenţia IRC sunt reprezentate de:

- Scăderea apetitului şi a activităţii fizice, oboseala
- Enurezis nocturn datorită nicturiei din sindromul poliuro-polidipsic
- Infecţii tratate cu antibiotice sau alte medicamente nefrotoxice
- Istoric de infecţii urinare recidivante
- Context familial care pledează pentru o boala ereditară: sindrom Alport, rinichi polichistic
- Antecedente renale care pledează pentru o glomerulonefrită cronică: sindrom hematuric persistent sau recidivant, HTA.

Examenul fizic poate evidenţia:

- Întârzieri în creştere

- Prezenţa semnelor de rahitism sau a fracturilor pe os patologic
- HTA

Examenele de laborator relevă:

- Anemie normocromă sau hipocromă, aregenerativă, sau anemie microcitară hiposideremică nonresponsivă la tratamentul marţial
- Retenţie azotată şi scăderea clearance-ului creatininei
- Acidoza metabolică însoţită de hiperpotasemie, hiponatriemie, hipocalcemie şi hiperfosforemie
- Fosfatazele alcaline serice sunt de obicei crescute, pledând pentru o osteodistrofie renală
- Sedimentul urinar este caracterizat de proteinurie sau hematurie, sugerând o afecţiune glomerulară veche
- Densitatea urinară este scăzută.

Studiile imagistice utilizate sunt necesare pentru a evidenţia modificările specifice IRC sunt:

- Ecografia, care va evidenţia volumul diminuat al rinichilor.
- Cistografia retrogradă este necesară pentru eventuala evidenţiere a refluxului vezico-ureteral cauzator al nefropatiei de reflux
- Studiul cu izotopi (DMSA, DTPA), poate cuantifica separat funcţia renală a fiecărui rinichi.
- Radiografia osoasă poate evidenţia modificările specifice osteodistrofiei renale
- Urografia intravenoasă este proscrisă.

## C. Tratamentul în IRC

### a) Tratamentul în faza predialitică

#### 1. *Regimul dietetic*

Aportul de lichide este liber până la un clearance al creatininei de 35 – 40 ml/1,73 m²/min, ţinându-se cont de pierderile urinare. Apariţia oligoanuriei impune restricţia de lichide. În această fază, aportul de lichide trebuie să fie riguros controlat. Cantitatea de lichide permise bolnavului trebuie să fie egală în principiu cu volumul urinar plus pierderile insensibile. În general se rezumă în medie la 20 – 30 ml/kg/zi.

Administrarea de Na şi K: restricţia de Na se impune în caz de HTA, sau dacă se produce o scădere a clearance-ului sub 15 – 20 ml/1,73 m²/min. Dacă IRC este consecinţa unei afecţiuni care asociază poliurie şi/sau sindrom de pierdere de sare, pentru evitarea apariţiei stărilor de deshidratare, este permis aportul de Na în cantitate de 1 – 3 mEq/kg/zi, sub controlul tensiunii arteriale. Aportul de potasiu nu este

proscris decât în faza terminală, când apare oliguria şi clearance-ul creatininei scade sub 25 – 30 ml/1,73 m²/min. Se interzic citricele, bananele, roşiile, ciocolata, precum şi medicamentele care conţin săruri de potasiu, iar transfuziile sanguine se fac sub un control strict al cordului. Pentru evitarea accidentelor cardiace se poate administra Kayexalate (o răşină schimbatoare de ioni), în doza de 0,5 – 1 g/kg/zi, repartizată în trei prize.

Tratamentul acidozei metabolice se face prin administrarea de bicarbonate, pentru a menţine rezerva alcalină la un nivel de 20 – 22 mEq/l. O persistenţă a acidozei permite menţinerea unui efect negativ asupra creşterii, iar creşterea brutală a ionului de hidrogen endogen ar trebui înlăturată prin diminuarea catabolismului, scăderea volumului circulant şi corectarea hiperfosforemiei.

Restricţia proteică este indicată la bolnavul cu IRC, deoarece a fost asociată cu reducerea uremiei, a hipertensiunii arteriale, sau a osteodistrofiei. Reducerea proteinelor din dietă va reduce şi aportul de sulfaţi, fosfaţi, sodiu şi potasiu, ioni implicate în deteriorarea funcţiilor renale. Totuşi, restricţia de proteine poate avea şi efecte negative, fiind implicată în patogenia insuficienţei de creştere întâlnită la bolnavii cu IRC. Creşterea copilului necesită un aport crescut de proteine. Restricţia proteinelor din dietă determină o scădere a unor factori implicaţi în creştere : factorul de creştere insulin – like – 1. Acest factor este independent de starea de nutriţie şi participă la creşterea în lungime a osului, precum şi la producerea fenomenelor de hiperfiltrare şi hipertrofie glomerulară.

The European Study Group for Nutritional Treatment of Chronic Renal Failure in Childhood a stabilit că o dietă cu un nivel scăzut de proteine de 0,8 – 1,1 g/kg/zi înlătură efectele negative asupra creşterii. Adaosul de ketoacizi creează posibilitatea încetinirii progresiei bolii spre IRC. Proteinuria este implicată în producerea hipertensiunii intraglomerulare şi în consecinţă a ultrafiltrării excesive a proteinelor plasmatice. În parte, această alterare este mediată de angiotensina II, precum şi de efectul potenţial nefrotoxic al proteinelor care induc producerea locală de molecule proinflamatorii şi vasoactive : endotelina – 1, MCP – 1 (proteina 1 monocitară chemotactica). Administrarea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) şi a antagonistilor receptorului angiotensinei II, îmbunătăţesc selectivitatea membranei bazale, scăzând nivelul proteinuriei.

## 2. *Tratamentul anemiei*

În mod ideal, tratamentul anemiei trebuie să înceapă din momentul în care valoarea hemoglobinei a scăzut sub pragul admis. Tratamentul precoce previne principalele complicaţii ale anemiei : scăderea capacităţii de efort, disfuncţia cardiacă şi apariţia tulburărilor cognitive.

Fierul se poate administra pe cale orală în doze de 2 – 3 mg/kg/zi (fier elemental), împărţit în 2 – 3 prize. Se recomandă administrarea acestuia la două – trei ore după prânzurile principale şi să se evite administrarea concomitentă cu chelatori de fosfor.

Terapia parenterală se recomandă la pacienţii cu tulburări în absorbţie sau la cei care prezintă intoleranţă la preparatele orale. După iniţierea hemodializei, datorită pierderilor suplimentare de sânge, se impune administrarea parenterală a fierului. Preparatul utilizat în pediatrie este fierul sucroză. Doza de atac este de 7 mg/kg, fără a depăşi 100 mg/zi, urmată de administrări săptămânale de 2 mg/kg.

Eritropoietina este tratamentul de bază al anemiei în IRC. Ea poate fi administrate subcutanat, intravenos sau intraperitoneal. Majoritatea pacienţilor răspund la doze între 100 – 200 UI/kg/săptămână, administrate în trei prize. Doze crescute sunt solicitate în funcţie de vârstă (copiii necesită doze mai mari decât adulţii), de carenţa de fier, pierderile de sânge, prezenţa inflamaţiei sau a osteodistrofiei. Doza de început este în medie de 50 UI/kg, administrată de trei ori pe săptămână. După atingerea hemoglobinei ţintă de 11 g/dl se poate trece la doza de întreţinere, care reprezintă în medie 1/3 din doza de atac şi care se administrează o singura dată pe săptămână.

Efectele benefice ale eritropoietinei sunt:

- Scăderea necesarului transfuzional
- Ameliorarea efortului fizic şi îmbunătăţirea calităţii vieţii
- Îmbunătăţirea performanţelor cardiace
- Trebuie să fie monitorizată valoarea hemoglobinei. O valoare a hemoglobinei peste 13 – 14 g/dl creşte riscul hipertensiunii arteriale sau a trombozelor.

### 3. *Tratamentul HTA*

Obiectivele tratamentului antihipertensiv sunt de a conserva funcţia renală, de a preveni progresia bolii spre IRC terminală şi de a preveni complicaţiile cardiovasculare. Medicaţia antihipertensivă utilizată în IRC este cuprinsă în tabelul nr. II.

Antihipertensivele utilizate în encefalopatia hipertensivă sunt figurate în tabelul nr. III.

### 4. *Tratamentul întârzierii în creştere*

Tratamentul întârzierii în creştere constă în corectarea dezechilibrelor hidroelectrolitice şi a acidozei metabolice, se adaugă şi urmărirea atentă a aportului energetic. Aportul energetic recomandat copilului cu IRC trebuie să fie asemănător celui recomandat unui copil sănătos, de aceeaşi vârstă cronologică.

Conform recomandărilor Comitetului de Nutriţie al Societăţii Franceze de Pediatrie, în faza predialitică sugarul trebuie să primească un aport energetic uşor crescut faţă de sugarul sănătos (100 – 115 kcal/kg/zi), iar copiii cu vârsta cuprinsă între 1 şi 10 ani pot primi un aport caloric apropiat de cel recomandat copiilor sănătoşi. Nevoile energetice se repartizează în felul următor: proteinele 7 – 10%, glucidele 50%, iar lipidele 40%, cu un aport crescut de acizi graşi nesaturaţi.

TABELUL II

| MECANISM DE ACȚIUNE | MEDICAMENT | DOZA | OBSERVAȚII |
|---|---|---|---|
| Diuretice | Hidroclorotiazide<br>Furosemid | 2 – 4 mg/kg/zi<br>1 – 10 mg/kg/zi | Produce hipokaliemie, hiperuricemie și hipercalcemie. |
| Vasodilatatoare directe | Hidralazină<br>Minoxidil | 0,75 – 1 mg/kg/zi<br>0,1 – 0,2 mg/kg/zi. | |
| Blocanții adrenergici<br>α și β blocanții<br>α blocanții<br>β blocanții | Labetalol<br>Prazosin<br>Propranolol<br>Metoprolol | 2 – 3 mg/kg/zi<br>0,1 – 0,4 mg/kg/zi<br>1 – 2 mg/kg/zi<br>1 – 3 mg/kg/zi | Produc rash, hipotensiune arterială, bronhospasm, sincopă.<br>Produc bronhospasm |
| Agoniștii adrenergici centrali | Clonidină | 5 – 10 μg/kg/zi | Hipotensiune, somnolență. |
| IECA | Captopril | 0,15– 0,3 mg/kg/zi | Scăderea RFG, tuse. |
| Blocanți ai canalelor de calciu | Nifedipin | 0,25– 0,5 mg/kg/zi | |

TABELUL III

**Medicația antihipertensivă utilizată în encefalopatia hipertensivă secundară IRC la copil**

| MEDICAMENT | CALE DE ADMINISTRARE | DOZA | DURATA EFECTULUI | OBSERVAȚII |
|---|---|---|---|---|
| Nifedipin | p.o. sau sublingual | 0,2 – 0,5 mg/kg/zi | 3 – 4 ore | |
| Diazoxid | i.v. | 1 – 3 mg/kg/zi | 4 – 24 ore | Hiperglicemie |
| Enalapril | i.v. lent | 5 – 10 μg/kg/zi | 8 – 24 ore | Hiperkaliemie |
| Nitroprusiat de sodium | i.v. | 0,5 – 8 μg/kg/min | În timpul administrării perfuziei | Apariția de tiocianați. |

Când necesitățile energetice nu pot fi acoperite prin aport oral, se poate recurge alimentația enterală continuă pe sonda nazogastrică sau gastrostomie. La copilul ilizat, o creștere optimă se poate obține corectând cu grijă modificările produse de teodistrofie și practicând o dializă eficientă, utilizând corect indicele kt/v.

Hormonul de creștere recombinant este indicat la copilul uremic peste vârsta de ani, dacă are RFG sub 75 ml/1,73 m²/min și un retard al creșterii sub (– 2 DS), că sunt deschise cartilajele de creștere. Doza utilizată este de 0,05 mg/kg/zi, nic. Înainte de introducerea GH recombinant, trebuie să fie corectată acidoza tabolică, să se facă tratamentul corect al osteodistrofiei renale și să se asigure ortul energetic corect.

Deoarece în primul an de viață creșterea depinde foarte puțin de acțiunea GH, licația de administrare a acestuia se va face după vârsta de 2 ani, deși unele studii ente remarcă o acțiune benefică după primele 6 luni de viață. Tratamentul se ntinuă până la atingerea valorii percentilului 5 pentru talie. Totuși, pacientul trebuie

urmărit şi după întreruperea tratamentului. În cazul stagnării creşterii staturale se reîncepe administrarea GH.

Incidentele apărute în cursul tratamentului sunt rare : necroza aseptică, hipertensiunea intracraniană, epifizioliza capului femoral, malignităţile.

### b) Tratamentul osteodistrofiei renale :

Este important de reţinut faptul că tratamentul trebuie instituit înainte ca resorbţia osoasă să determine aspectul de osteitis fibrosa şi să apară fracturile. Hiperparatiroidismul secundar se dezvoltă datorită rezistenţei scheletului la acţiunea PTH, nivelelor scăzute de calcitriol, a hiperfosforemiei precum şi a nonresponsivităţii receptorilor celulei osoase la acţiunea PTH-ului.

În consecinţă, hiperparatiroidismul secundar poate fi controlat prin câteva măsuri terapeutice :

- Administrarea orală sau injectabilă de calcitriol produce o supresie a PTH-ului. Formele utilizabile de vitamina D sunt dihidrotahysterolul, 25 – hidroxivitamina D, 1 α hidroxivitamina D3 şi 1,25 dihidroxivitamina D3 (calcitriol).
- Folosirea chelatorilor de fosfor produce scăderea fosforemiei şi implicit scad stimularea PTH-ului. Dintre aceşti chelatori sunt utilizaţi carbonatul şi acetatul de calciu, precum şi chelatorii non – calcici (Renagel). Aceşti chelatori, pe lângă îndepărtarea fosforului suplimentar, produc şi o creştere a calcemiei, suprimând şi mai mult secreţia de PTH. Chelatorii pe bază de aluminiu nu se mai utilizează în pediatrie, datorită efectului toxic asupra sistemului osos.
- Restricţia de fosfor din alimentaţie ajută la scăderea fosforemiei şi implicit a secreţiei de PTH.
- Utilizarea calcimimeticelor favorizează scăderea PTH-ului, prin stimularea receptorilor sensibili la calciu din glanda paratiroidă.
- Paratiroidectomia este indicată atunci când PTH este de 5-7 ori peste nivelul normal, în prezenţa unei hipercalcemii şi după ce alte metode terapeutice au eşuat. Apariţia calcificărilor extrascheletice metastatice sau a fracturilor întăresc indicaţia intervenţiei.

### c) Tratamentul în faza dialitică

Când clearance-ul creatininei scade sub 25 – 30 ml/1,73 m²/min homeostazia organismului nu mai poate fi menţinută şi tabloul clinic va fi dominat de semnele şi simptomele induse de retenţia azotată, acidoza şi tulburările hidroelectrolitice. Substituţia funcţiei renale se face prin două metode : *hemodializa şi dializa peritoneală*.

1. *Hemodializa cronică*

Criteriile de acceptare în programul de hemodializă cronică nu sunt clar exprimate, fiind influențate de diferiți factori medicali, dar și socioeconomic. Hemodializa cronică se poate indica ținând cont de următoarele criterii:

*Criterii clinice*:

- Digestive (grețuri, vărsături, intoleranță alimentară)
- Neurologice (somnolență, crize convulsive)
- Cardiovasculare (creșteri severe ale HTA nonresponsive la tratamentul medicamentos, insuficiența cardiacă)

*Criterii de laborator*:

- Creatinina serică la copilul mare peste 6-7 mg%, iar la copilul mic și sugar peste 3 mg%
- Acidoza metabolică
- Anemia severă (Hb sub 6 g/dl) și nonresponsivă la tratament

Practicarea hemodializei este limitată tehnic de capacitatea efectuării unui acces vascular. Dacă acest acces este dificil de efectuat sub greutatea de 10-12 kg, situația poate fi depășită datorită existenței cateterelor permanente.

*Complicațiile hemodializei* sunt:

- Acute:
  - Hipotensiunea arterială
  - Sindromul de dezechilibru dialitic care este expresia edemului cerebral provocat de o epurare rapidă a substanțelor osmotic active de la nivelul plasmei, producând un gradient osmotic între astrocit și compartimentul sanguin. De multe ori este fatal.
  - Crampele musculare
  - Sângerările
- Pe termen lung:
  - Sindromul anemic
  - HTA
  - Pericardită
  - Întârzieri în creștere și dezvoltare
  - Întârzieri în maturarea sexuală
  - Modificări comportamentale

## 2. *Dializa peritoneală*

Indicaţiile iniţierii dializei peritoneale sunt identice cu cele ale hemodializei. Facilitatea tehnicii permite tratamentul de substituţie renală la copiii mici şi sugari, la care realizarea unui acces vascular se face cu dificultate. Nu sunt de neglijat unele aspecte tehnice care permit aplicarea acestei metode de supleere a funcţiei renale la copilul mic, deocamdată soluţia unică la noi în ţară. De asemenea, efectuarea acestei tehnici la domiciliu permite o autonomie mai mare a pacientului în activităţile cotidiene.

Există o serie de recomandări nutriţionale la copilul cu DP. Scopul dietei este de a minimaliza consecinţele metabolice ale uremiei, precum şi de a asigura o rată de creştere şi dezvoltare normale. Aportul energetic corespunde valorilor recomandate copiilor normali de aceeaşi vârstă şi sex, cu anumite individualizări. Hidrocarbonatele trebuie să reprezinte 35% din raţia totală, ţinând cont de suplimentul de glucoză provenit din dializant. Lipidele ating aproape 50 – 60 % din raţie, păstrând raportul dintre acizii graşi polinesaturati şi cei saturaţi de 1 – 1,5. Cantitatea de proteine trebuie să fie mai mare decât la copilul normal (2 – 2,5 g/kg), datorită pierderilor în lichidul de dializă.

*Complicaţiile dializei peritoneale* sunt:

- Peritonită
- Obstrucţia cateterului
- Sângerările
- Pierderea dializantului pe lângă cateter
- Hernia abdominală

## Transplantul renal

Transplantul renal este privit ca soluţie terapeutică ideală. Contraindicaţiile transplantului renal sunt:

- Infecţiile acute sau cele cronice şi latente (HIV, virusurile hepatitice, citomegalovirusul, sau virusul Epstein – Barr), care pot deveni cauze de deces în timpul terapiei post – transplant
- Prezenţa malignităţilor
- Riscul recurenţei bolii reziduale

Terapia post-transplant constă într-o serie de măsuri care previn rejetul grefei:

- Terapia imunosupresivă de inducţie are ca scop eliminarea şi inactivarea leucocitelor existente în organul grefat: serul anti-limfocitar, anticorpii monoclonali, OKT3 antireceptor IL2, basiliximab, daclizumab.

- Terapia imunosupresivă de întreţinere este formată din: cyclosporina A (CyA), mycophenolatul de mofetil (MMF), rapamycină şi SZD-RAD, corticoizii.

Principalele complicaţii apărute în cursul transplantului renal sunt: insuficienţa rinichiului transplantat, rejetul allogrefei, infecţia (cytomegalovirus, pneumocystis carinii), HTA, glomerulonefritele recurente sau „de novo".

Supravieţuirea grefonului s-a îmbunătăţit în urma utilizării schemelor terapeutice moderne, permiţând transformarea pacientului cu IRC dependent de o staţie de dializă, într-o persoană independentă şi fără restricţii alimentare, cu o calitate a vieţii apropiată de cea normală.

## Bibliografie

1. Avner ED, Harmon WE., Niaudet P, *Pediatric Nephrology* Vth Edition, Lippincott, Williams and Wilkins, 2004.
2. Forgue D, Deetjen JP – *Management of the renal patient: clinical algorithmus, a nutritional status and its relationship to inflammation*. Fresenius medical care, 2002.
3. Groothoff J. W., Lilien M. R., Cardiovascular Disease and Late Complications of the End Stage Renal Disease in Children, *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 374 – 379.
4. Massy Z A, Impact of Inflammation and Oxidative Stress in vascular Calcifications in Chronic Kidney Disease, *Ped Nephrol* 2005; 20:380 – 382.
5. Milliner DS, Zinmeister AR et al – Soft tissue calcification in pediatric end stage renal disease. *Kidney Int* 1990: 38; 931-936.
6. Ortega O, Rodriguez I, Gallar P and al. – Significance of high C – reactive protein levels in predialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1105 – 1109.
7. Schäffer F, Wingen AM, Hennicke M et al. – Growth charts for prepubertal children with chronic renal failure due to congenital renal disorders. European Study Group for Nutritional Treatment of Chronic Renal Failure in Childhood. *Pediatr. Nephrol*. 1996: 10; 288 – 293.

Capitolul 5

# SINDROMUL NEFROTIC

O. Brumariu, Florentina Cucer

## Definiție

Sindromul nefrotic este o entitate caracterizată clinic prin edeme, apărute ca urmare a pierderilor masive de proteine pe cale urinară și asociază hipoproteinemie (hipoalbuminemie), hiperlipidemie și hipercolesterolemie.

## Epidemiologie

Sindromul nefrotic idiopatic (nefroza lipoidă) afectează, în S.U.A., 1/100 000 copii cu vârsta mai mică de 16 ani, anual (1).

Prevalența cumulativă în S.U.A. este de 15,5 cazuri la 100 000 copii.

## Clasificare

Termenul de sindrom nefrotic/nefroză este utilizat generic pentru asocierea edeme – proteinurie masivă, care se caracterizează histologic (microscopie optică) prin degenerescență grasă a tubilor renali, asociată cu glomeruli optic normali. Termenul de nefroză a fost introdus, la începutul secolului XX, pentru a face distincția de nefrită, a cărui utilizare desemnează o condiție clinică manifestată prin hematurie și proteinurie, asociată histologic cu proliferare celulară glomerulară.

Din punct de vedere terapeutic este important să se facă distincție între leziunile renale primitive și cele secundare unor afecțiuni sistemice. Ca urmare, se preferă utilizarea unei clasificări bazate pe criterii etiologice și morfologice:

1. Sindrom nefrotic primitiv:
   - Sindrom nefrotic cu leziuni minime

- Glomerulonefrite cronice :
  - glomeruloscleroză segmentală şi focală (GSFS)
  - glomerulonefrită cronică membranoasă
  - glomerulonefrită cronică membrano-proliferativă (depuneri de IgM, IgA, IgG)
- Şindrom nefrotic congenital

2. Sindrom nefrotic secundar
- Boli sistemice :
  - purpura Henoch-Schönlein
  - lupus eritematos sistemic
  - infecţii sistemice :
    - hepatita cu virus B
    - sifilis congenital
    - infecţii de şunt ventriculo-peritoneal
    - endocardita subacută
    - malaria
    - varicela
    - SIDA
  - siclemie
  - diabet zaharat
  - neoplazii
  - amiloidoza
- boli ereditare (sindrom Alport)
- Medicamente : săruri de aur, D-penicilamina, mercur, AINS (diclofenac etc.), IECA (captopril etc.)

Evoluţia clinică, prognosticul şi răspunsul terapeutic sunt determinate de aspectul anatomopatologic.

## Sindromul nefrotic primitiv

**Sinonime :** Sindrom nefrotic cu leziuni minime, nefroza lipoidică, sindrom nefrotic cu glomeruli optic normali.

### Epidemiologie

Sindromul nefrotic cu leziuni minime reprezintă 80 % din totalul formelor de sindrom nefrotic la copil. Restul de 20% este reprezentat de sindromul nefrotic din glomerulonefritele cronice şi bolile renale congenitale.

## Etiologie

Etiologia este încă neclară. Sunt incriminaţi factori genetici şi imunologici.

Factorii genetici au fost analizaţi ca urmare a rapotării unor cazuri de sindrom nefrotic în familii, dar dovezile sunt încă neconcludente. S-au realizat corelaţii cu identificarea HLA-DR7 şi HLA-DQW$_2$ la copiii cu sindrom nefrotic. Mutaţii ale podocinei, o proteină membranară, produs al genei NPHS2, au fost identificate la cazuri de sindrom nefrotic corticorezistent cu transmitere autosomal recesivă, cu debut precoce şi evoluţie rapidă spre insuficienţă renală, dar şi la cazuri sporadice. Sindrom nefrotic cu GSFS a fost raportat la pacienţi cu citopatii mitocondriale, în sindromul Galloway-Mowat (microcefalie, hernie hiatală şi sindrom nefrotic) şi în sindromul Schimke (displazie spondiloepifizară, imunodeficienţă şi sindrom nefrotic).

Ipoteza factorilor imunologici a fost iniţial evocată în 1974, fiind implicate limfocitele T, cu eliberarea de limfokine circulante, implicate în apariţia proteinuriei. S-a demonstrat creşterea expresiei receptorilor interleukinei-2 pe suprafaţa limfocitelor T, la pacienţi cu sindrom nefrotic cu leziuni minime aflaţi în recădere, acest fenomen fiind absent în timpul remisiunii. Ca argumente în sprijinul acestei ipoteze se citează asocierea sindromului nefrotic cu boala Hodgkin, susceptibilitatea la infecţiile pneumococice, remisiunea sindromului nefrotic după rujeolă, răspunsul favorabil la tratamentul imunosupresiv. Imunfluorescenţa nu a evidenţiat însă depozite imune la nivel glomerular, în sindromul nefrotic cu leziuni minime.

Existenţa unor factori circulanţi, care să determine creşterea permeabilităţii pentru proteine a membranei bazale glomerulare şi hipertrofia glomerulară în GSFS, ca şi mecanismele de apariţie a sclerozei glomerulare, sunt în curs de elucidare.

Creşterea nivelului IgE serice la 25% din copiii cu sindrom nefrotic poate sugera intervenţia terenului atopic în unele cazuri.

## Fiziopatologie

Modificarea esenţială este creşterea permeabilităţii membranei bazale glomerulare, care determină pierderea de proteine pe cale urinară (în principal albumine, dar şi imunglobuline, factori de coagulare, proteine transportoare de iod şi fier, vitamina D etc.).

Proteinuria se poate explica prin modificarea încărcării electrostatice a membranei bazale glomerulare, prin reducerea conţinului de acid sialic şi prin neutralizarea heparan sulfatului din structura acestei membrane. În mod normal, sarcina electrostatică anionică a membranei bazale glomerulare şi celulelor epiteliale (proteoglicani şi sialoproteine) împiedică trecerea moleculelor anionice (proteine plasmatice) şi favorizează trecerea moleculelor cationice sau neutre. În sindromul nefrotic

proteinuria este variabilă şi poate înregistra valori între 1-15g/m²/zi, aproximativ 40mg/m²/oră.

Hipoalbuminemia este cauzată în principal de pierderea pe cale urinară, la care se adaugă catabolism crescut şi pierdere digestivă.

Metabolismul proteinelor este influenţat de o multitudine de factori ; la aceeaşi valoare a proteinuriei se pot înregistra niveluri diferite ale albuminemiei.

Edemul, principalul semn clinic din sindromul nefrotic, este cauzat de scăderea presiunii coloid-osmotice, care determină trecerea apei şi sărurilor în spaţiul interstiţial. Se produce astfel contractarea spaţiului intravascular, care determină hipoperfuzie renală. Ca rezultat, apare activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Se produce retenţie de Na prin stimularea reabsorbţiei în tubul proximal ; concomitent creşte şi reabsorbţia apei, sub actiunea hormonului antidiuretic. Totuşi, la unii pacienţi activitatea reninei plasmatice este normală sau scăzută.

Hiperlipemia şi hipertrigliceridemia, ca şi creşterea colesterolului plasmatic, fosfolipidelor şi acizilor graşi liberi se corelează foarte bine cu hipoalbuminemia şi albuminuria. Lipoproteinele LDL şi VLDL sunt crescute, iar HDL înregistrează valori normale sau scăzute în faza acută a sindromului nefrotic. La copii nu este dovedită cert o corelaţie între nivelurile LDL, trigliceridelor şi incidenţa crescută a bolilor cardiovasculare. Studii recente analizează intervenţia leptinei în sindromul nefrotic cu leziuni minime, fiind demonstrate niveluri scăzute la debutul bolii, în asociere cu creşterea nivelului TGF-b1.

## Anatomie patologică

În microscopie optică se notează absenţa oricărui semn de inflamaţie glomerulară sau interstiţială. Examinarea în imunfluorescenţă este negativă. Microscopie electronică evidenţiază fuziunea pedicelelor, a proceselor pediculate şi absenţa depozitelor electrono-dense.

## Manifestări clinice

Incidenţa maximă este între 1,5- 3 ani, cu limite între 1-7 ani. La copii se notează afectarea mai frecventă a sexului masculin, raportul pe sexe fiind M : F = 2 : 1.

Debutul este insidios, cu paloare, inapetenţă, modificarea comportamentului, edeme, oligurie şi tulburări digestive.

Edemele apar iniţial în zone cu rezistenţă tisulară minimă (palpebral, labii, scrot etc.) şi progresează lent sau rapid. În perioada de stare, edemele se generalizează, devin masive ; poate apare epanşament pleural (bilateral), ascită. Debitul urinar scade sub 1ml/kgc/oră.

15% din copiii cu sindrom nefrotic pot avea hematurie microscopică.

Tensiunea arterială este, în general, normală ; uneori, la debut, poate apare hipertensiune arterială moderată. Funcţia renală este păstrată în majoritatea cazurilor.

Hepatomegalia, de consistenţă moale, este rezultatul încărcării lipidice.

Copiii cu sindrom nefrotic pot prezenta tulburări gastrointestinale – diaree, inapetenţă, greţuri, vărsături. Durerile abdominale, care pot fi atât de violente ca şi în cazul unui abdomenul acut chirurgical, se explică prin edemul intestinal şi prin distensia capsulei hepatice.

În unele cazuri de sindrom nefrotic copiii pot prezenta tulburări respiratorii apărute prin distensie abdominală, ascensionarea diafragmului, epanşament pleural ; de asemenea se pot adăuga infecţii.

Anxietatea şi tulburările de personalitate pot fi notate în tabloul clinic.

Ocazional, copiii se pot prezenta cu febră şi tablou clinic de sepsis cu punct de plecare peritoneal, dar şi urinar sau respirator. Cel mai frecvent, responsabil de apariţia peritonitei primitive la această vârstă este Streptococcus pneumoniae, dar pot fi implicaţi şi Staphylococcus aureus sau Escherichia coli.

## Diagnostic de laborator

Vizează stabilirea diagnosticului de sindrom nefrotic şi severitatea bolii, precum şi stabilirea etiologiei. Diagnosticul morfologic are indicaţie limitată.

Elementele de definire sunt hipoproteinemia, hipoalbuminemia şi proteinuria masivă.

Modificările biochimice sanguine sunt reprezentate de :

- scăderea concentraţiei plasmatice a serinelor sub 25g‰
- scăderea, adesea dramatică, a imunglobulinelor în ser (IgG sunt scăzute şi revenirea la normal este lentă, IgA se comportă la fel, iar IgM sunt crescute)
- sunt scăzute şi alte proteine, cu consecintele generate de carenţă (proteinele care leagă tiroxina, transferina, iodul, vitamina D, antitrombina III etc)
- hiperlipidemie cu dislipidemie (valori normale : 6-7 g‰)
- hipercolesterolemie (valori normale : 1,8- 2.1 g‰)
- anemie moderată, microcitară şi hipocromă
- hiponatremie, adesea de diluţie

Modificări biochimice urinare :

- proteinuria de «rang nefrotic» depăşeşte 50mg/kg/zi sau 40 mg/m² /oră, pe eşantion din urina de noapte

Se poate utiliza şi un test rapid de evaluare : proteine /creatinină în urina spontană (normal $<0,2$).

Proteinuria în sindromul nefrotic cu leziuni minime este selectivă ; indicele de selectivitate se calculează prin raportul între clearance-ul albuminei sau transferinei şi clearance-ul IgG (un raport $<0,10$ semnifică proteinurie selectivă, iar dacă raportul $\geq 0,20$ selectivitatea este mică)

## Diagnostic histologic

Puncţia biopsia renală are următoarele indicaţii în sindromul nefrotic (9) :

A. Înainte de începerea tratamentului :

Indicaţii majore :

a) debut sub vârsta de 6 luni (pasibil sindrom nefrotic congenital)

b) hematurie macroscopică iniţială (în absenţa infecţiei)

c) hipertensiune arterială + hematurie microscopică persistente + complement seric scăzut

Indicaţii relative :

a) debut între 6-12 luni

b) hipertensiune arterială persistentă, hematurie microscopică persistentă

c) Insuficienţă renală neatribuită hipovolemiei

B. După tratament :

1. Corticorezistenţă
2. Recăderi frecvente, dar numai după un an de evoluţie.

## Diagnostic diferenţial

1. Boli extrarenale asociate cu edem :
   - edem angioneurotic
   - malnutriţie protein-calorică
   - boli hepatice cronice
   - boli endocrine
   - insuficienţa cardiacă

   Caracterul edemului este diferit, iar proteinuria lipseşte, de regulă.
2. Glomerulonefrite cronice cu sindrom nefrotic :
   - glomeruloscleroză segmentală şi focală (GSFS) asociază hematurie macroscopică +/- hipertensiune arterială
   - sindrom nefrotic congenital : vîrsta < 6 luni
   - glomerulonefrită rapid progresivă : hematurie, hipocomplementemie şi deteriorarea rapidă a funcţiilor renale (săpătămâni, luni).
3. SN secundar

   a) Asociat bolilor sistemice :
   - lupus eritematos sistemic

- purpura Henoch – Schönlein
- nefrita cu IgA
- hepatita
- malaria
- limfoame
- SIDA
- amiloidoza
- sifilis

b) sindrom nefrotic asociat medicației : antiiflamatorii, D-penicilamina, săruri de aur, heroina

c) sindrom nefrotic asociat toxinelor, alergenilor

## Complicații

- Complicații care țin de evoluția bolii :
  1. Infecțiile – sindromul nefrotic se caracterizează prin susceptibilitate crescută la infecții, chiar în absența corticoterapiei. Acest fenomen se poate explica prin existente hipoproteinemiei și a hipogamaglobulinemiei, prin deficiența de opsonizare a bacteriilor și hipofuncție splenică. De temut este peritonita primitivă, dar pot apare și infecții ale pielii (erupții erizipeloide), infecții urinare sau infecții respiratorii. Se discută oportunitatea vaccinării antipneumococice a copiilor cu sindrom nefrotic.
  2. Fenomene tromboembolice – apariția lor se explică prin trombocitoză, hiposerinemie, pierderi de antitrombină III, diminuarea fibrinolizei fiziologice, creșterea fibrinogenemiei.
  3. Riscul bolilor cardiovasculare – este incomplet documentat. Necesitatea tratamentului hipolipemiant este încă un subiect de discuție.
  4. Alterări hormonale și minerale – pierderile urinare de TBG pot explica scăderea T3, dar cu TSH normal (pacienți eutiroidieni). Hipocalcemia poate apare prin scăderea fracției legate de proteine.
  5. Anemia – este microcitară și hipocromă, prin pierderi de transferină pe cale urinară : este rezistentă la tratament marțial.
  6. Anomalii tubulare renale – se notează hiponatremie, prin retenție de apă, defect de acidifiere a urinii în tubul distal.
  7. Insuficiența renală acută – poate fi secundară hipovolemiei (fracția de excreție a Na < 0,5 % dovedește că nu este o tubulo-necroză acută).
  8. Anomalii de creștere și nutriție – pot apare secundar malnutriției protein-calorice, pierderilor urinare de proteine, malabsorbției secundare edemului intestinal, corticoterapiei în doze mari pe durate lungi.

- Complicaţii care ţin de tratament :
  – Corticoterapia
  – Imunosupresivele (eventual)

## Tratament

- Măsuri generale :

Dieta presupune regimuri normoproteice, normocalorice, hipolipidice (lipide de origine animală), hipoglucidice (dulciuri concentrate), impuse de dislipidemia caracteristică bolii, precum şi de modificările induse de tratamnetul cortizonic. În faza oligurică poate fi necesară restricţia de lichide.

Diureticele pot fi indicate în edeme masive, tulburări respiratorii, insuficienţă renală acută. Administrarea lor se poate face în asociere cu tratamentul substitutiv proteic (albumină umana i.v. 0,5- 1 g/ kgc, maximum 25g), atunci când hipoalbuminemia este < 15g‰.

Diureticele tiazidice se administrează în doze de 2-5 mg / kgc /zi, max 50 mg / zi ; pot induce,ca efecte secundare, hipopotesemie, hiperuricemie, scăderea trombocitelor, hiperglicemie, icter, rash, pancreatită.

Spironolactona poate fi utilizată în asociere cu tiazidele. Diureticele de ansă (Furosemid) sunt eficiente în cură scurtă, în doză de 1-2 mg / kgc /doză.

- Corticoterapia (11) :

În funcţie de răspunsul iniţial la corticoterapie, se descriu mai multe forme evolutive :

Responder iniţial = răspuns în 4 săptămâni la tratamentul iniţial.

Recăderi rare = un responder care prezintă o singură recădere în primele 6 luni de la prima remisiune.

Recăderi frecvente = responder cu 2 sau mai multe recăderi în primele 6 luni de la prima remisiune.

Corticodependent = responder ce prezintă recădere sub tratament de atac sau în primele 2 săptămâni de cură alternativă.

Nonresponder ulterior = responder care încetează să mai răspundă la tratament în timpul terapiei recăderii.

Nonresponder iniţial (corticorezistent) = lipsa de răspuns în primele 4 săptămâni de tratament.

Responder tardiv = nonresponder iniţial, care răspunde însă la tratament într-un interval ≥ 8 săptămâni.

Nonresponder continuu (definitiv) = lipsa oricărui răspuns la tratament.

Se consideră remisiune eliminarea de proteine în urină < 4 mg / m²/ oră sau urme, în 3 zile consecutiv.

Se poate temporiza începerea tratamentului 10-14 zile (se citează remisiuni spontane). În acest interval se fac investigaţiile necesare încadrării corecte a bolnavului în

formele clinice ale sindromului nefrotic, precum şi excluderea unor infecţii latente (TBC!).

- Schema recomandată pentru sindromul nefrotic cu leziuni minime :
  - o lună corticoterapie atac, 2mg /kg /zi (60 mg /m²), maximum 60mg/zi, zilnic, per os
  - o lună, aceeaşi doză de Prednison, administrată intermitent, la două zile
  - 2 luni, scăderea treptată a dozelor, câte 10 mg/săptămână, administrate o zi din două, până la doza de 0,25 mg/kg, doză care se menţine până la acoperirea a 4 luni de terapie.

În sindromul nefrotic cu leziuni minime s-au raportat 7% nonresponderi iniţiali, din care 2% rămân nonresponderi continuu.

- Tratamentul recăderilor :

Recăderile se tratează cu doze de atac până la intrarea în remisiune + 8 zile (de consolidare), apoi o lună terapie alternativă. După acest interval se vor scădea treptat dozele de prednison.

Recăderile frecvente impun prelungirea corticoterapiei :

- se induce remisiunea ca la primul puseu
- se prelungeşte terapia alternativă 18 luni

În cazul reducerii dozelor de prednison, se va asocia un al doilea imunosupresiv/ imunomodulator : Levamisol, Ciclofosfamidă, Ciclosporina A, Micofenolatul de mofetil.

Levamisolul este cel mai puţin toxic şi cel mai ieftin medicament folosit în terapia sindromului nefrotic. Efectul său imunomodulator este cunoscut din 1980. Este bine tolerat, efectul secundar de temut fiind neutropenia.

Asocierea Ciclofosfamidei p.o. (2-3 mg / kgc/zi), timp de 2 luni, reduce frecvenţa recăderilor. De asemenea, ciclofosfamida este indicată cînd apar semne de toxicitate cortizonică.)

Ciclosporina acţionează prin inhibarea producţiei de limfokine de către limfociteleT. Se utilizează în doză de 6 mg /kg /zi, timp de 12 luni. Se monitorizează ciclosporinemia, funcţia hepatică şi cea renală (poate antrena leziuni tubulare).

Micofenolatul de mofetil este un imunosupresiv nou, care acţionează asupra sintezei de novo a purinelor, prin intermediul inhibiţiei enzimatice. Doza este de 600 mg/m²/priză la 12 ore interval, principalele efecte secundare fiind la nivel gastro-intestinal.

- Tratamentul sindromului nefrotic corticorezistent :

- Nonresponderii iniţiali necesită puncţie biopsie renală. Dacă histologia evidenţiază leziuni minime la copii < 6 ani, se poate obţine remisiune la tratamentul steroid. Se verifică prezenţa infecţiei şi se poate lua în discuţie utilizarea Ciclofosfamidei.

Nonresponderii tardivi pot avea ca aspecte histologice leziuni minime în microscopia optică sau glomeruloscleroză segmentală şi focală (GSFS). Biopsia renală este obligatorie înaintea iniţierii tratamentului citotoxic.

Nonresponderii precoce cu GSFS pot avea evoluţie nefavorabilă spre IRC. Utilizarea Ciclofosfamidei poate ameliora proteinuria.

Alte terapii adjuvante :

1. Inhibitorii enzimei de conversie (IECA) reduc proteinuria prin scăderea presiunii capilare intraglomerulare (arteriola eferentă).
2. Antiagregantele plachetare : Dipiridamolul, în doză de 3-5 mg /kgc /zi, previne accidentele trombotice descrise în evoluţia sindromului nefrotic.

## Evoluţie

Sindromul nefrotic cu leziuni minime poate avea, în majoritatea situaţiilor, o evoluţie fără recăderi (1/3 din cazuri) sau cu recăderi ocazionale (1/3 din cazuri). Restul cazurilor pot prezenta corticorezistenţă sau corticodependenţă. Corticoterapia scurtează durata puseelor evolutive. Studiile de până acum nu au demonstrat dacă tratamentul influenţează evoluţia unor cazuri spre insuficiente renală cronică.

## Prognostic

Sindromul nefrotic cu leziuni minime are, în general, un prognostic favorabil, care însă nu se poate aprecia înainte de 5 ani.

Sindromul nefrotic cu leziuni histologice depinde, ca prognostic, de forma anatomo-patologică, de etiologie şi de răspunsul terapeutic.

Sindromul nefrotic secundar are un prognostic bun în cazurile cu etiologie alergică, toxică sau medicamentoasă şi un prognostic nefavorabil în bolile sistemice.

## Sindromul nefrotic congenital

Termenul de sindrom nefrotic congenital se referă la sindromul nefrotic ce debutează în primele trei luni de viaţă. Majoritatea cazurilor au un substrat genetic. Diagnosticul se bazează pe date clinice, biochimice şi histologice.

Sindromul nefrotic congenital poate fi primitiv sau secundar.

Sindroamele nefrotice primitive cu transmitere genetică se încadrează în următoarele tipuri : Finnish, Denys-Drash, Frasier, Schimke.

Etiologia sindroamelor nefrotice genetice rămâne necunoscută. Din punct de vedere histologic s-au descris următoarele aspecte: scleroza difuză mezangială, sindromul nefrotic cu leziuni minime şi glomeruloscleroza segmentală şi focală.

Sindromul nefrotic congenital secundar poate avea următoarele etiologii:

- infecţii (toxoplasmoză, sifilis, citomegalovirus, hepatită B sau C şi HIV)
- intoxicaţia cu mercur
- sindroame malformative genetice (disgenezia gonadică XY)
- boli sistemice (amiloidoză, lupus eritematos sistemic).

Sindromul nefrotic de tip Finnish reprezintă majoritatea cazurilor de sindrom nefrotic congenital din lume. Descris iniţial în Finlanda, se particularizează prin prematuritate, greutate mică în raport cu vârsta gestaţională şi placentă voluminoasă, a cărei greutate reprezintă peste 25% din greutatea nou-născutului. Sugarii prezintă proteinurie perinatală şi au edeme evidente din prima săptămână de viaţă, precum şi anumite trăsături clinice distinctive (suturi dehiscente, fontanele largi, nas mic, hipertelorism şi implantarea joasă a urechilor, hernie ombilicală). Alimentaţia este dificilă şi apar tulburări de creştere, ca urmare a proteinuriei masive, efectului edemelor şi incidenţei crescute a stenozei pilorice şi refluxului gastro-esofagian. Tratamentul medical şi chirurgical precoce şi agresiv este imperios.

Sindromul Denys-Drash se caracterizează prin triada: tumoră Wilms, pseudohermafroditism masculin şi glomerulopatie progresivă. Prezentarea clasică este în perioada de nou-născut, cu ambiguitate sexuală, dar mai mult de 40% din copii au fenotip feminin. Nefropatia se instalează obişnuit în primul an de viaţă, iar biopsia renală evidenţiază scleroză mezangială difuză sau focală, deşi s-au raportat şi cazuri de glomeruloscleroză segmentală şi focală.

Sindromul Frasier se caracterizează prin pseudohermafroditism masculin şi nefropatie. Pacienţii se prezintă cu organe genitale externe de tip feminin, gonade sclerozate şi cariotip XY, iar în evoluţie dezvoltă frecvent gonadoblastoame. În trecut sindromul Frasier a fost diferenţiat de sindromul Denys-Drash prin prezenţa tumorii Wilms la acesta din urmă şi prin diferenţele histopatologice. S-a observat că, în contrast cu pacienţii cu sindrom Denys-Drash, cei cu sindrom Frasier dezvoltă tardiv insuficienţă renală, iar din punct de vedere histopatologic, glomeruloscleroza segmentală şi focală se notează mai frecvent decât scleroza mezangială difuză.

Diagnosticul de displazie imuno-osoasă Schimke se bazează pe criterii clinice. Diagnosticul trebuie suspectat la pacienţii cu nanism disarmonic şi dismorfism, care prezintă displazie spondilo-epifizară, nefropatie şi deficit al limfocitelor T.

Toţi copiii cu displazie imuno-osoasă Schimke au nefropatie progresivă, care debutează prin proteinurie şi nu răspunde la corticoterapie, evoluând spre insuficienţă renală terminală. Aspectele histologice sunt, în majoritatea situaţiilor, de glomeruloscleroză segmentală şi focală.

Sindromul Schimke se caracterizează prin risc crescut de infecții cu oportuniști, bacterii, virusuri sau fungi ; infecțiile sunt cauza cea mai comună de deces și apar datorită afectării fracțiilor CD4 și CD8 ale limfocitelor T.

Diagnosticul molecular este accesibil doar laboratoarelor de cercetare, detectarea mutațiilor punctiforme ale genei SMARCAL1 fiind identificată la 90-95% din cazurile studiate.

Există două forme clinice : forma infantilă (severă, cu debut precoce și deces precoce) și forma juvenilă (ușoară, cu debut tardiv și supraviețuire până la vârsta de adult, dacă se realizează terapia insuficienței renale prin dializă și transplant renal – boala nu recidivează pe rinichiul transplantat).

## Diagnostic

prenatal (α fetoprot în S 15-20)
ECO
analiza genică (mutații)

Sindromul nefrotic congenital poate fi diagnosticat prenatal. Creșterea α-fetoproteinei în serul mamei și în lichidul amniotic, în săptămânile15-20 de gestație, reprezintă un indicator nespecific, dar util în cazul familiilor cu predispoziție genetică cunoscută. Ecografia antenatală este utilă, dar pentru confirmarea diagnosticului este necesară analiza genetică.

Gena responsabilă de sindrom nefrotic congenital tip Finnish este pe cromosomul 19q și este responsabilă de sinteza unei proteine, nefrina (componentă a fantelor diafragmatice localizate între piciorușele proceselor podocitare), asociată funcției de filtrare glomerulară. Gena nefrinei are o expresie restrânsă, la nivel renal, al insulelor pancreatice și SNC. Mutații ale acestei gene pot fi întâlnite și în alte boli care se manifestă prin proteinurie. Analiza genetică diferențiază și persoanele purtătoare de cele bolnave.

Eforturile de a identifica gena responsabilă de apariția tumorii Wilms au dus la identificarea genei WT1, localizată pe cromosomul 11, banda p13. Gena se exprimă în cursul dezvoltării renale și gonadice, ca și în alte țesuturi de origine mezodermică. Mutații constituționale în gena WT1 au fost inițial demonstrate la pacienți cu sindrom Denys-Drash în 1991, iar de atunci au fost descrise la majoritatea cazurilor raportate. Mutații ale WT1 au fost raportate și la copii cu sindrom Frasier.

## Tratament

→ TRANSPLANT + simptomatic ← dietă Hcal, Hprot, alb, vit, diuretice, IECA

Terapia sindromului nefrotic congenital se focalizează pe atingerea unei greutăți ideale pentru efectuarea transplantului renal, unicul tratament eficient al acestei afecțiuni. Aceasta se realizează prin dietă hipercalorică și hiperproteică, suplimente de vitamine, administrare de albumină și terapie diuretică. Acești sugari au un risc crescut pentru infecții și complicații tromboembolice. Nefrectomia bilaterală și dializa peritoneală pot fi necesare înainte de efectuarea transplantului.

Dializa şi transplantul renal la sugar rămân o provocare, datorită dificultăţilor tehnice.

Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei şi inhibitorii prostaglandinei au ca efect scăderea proteinuriei şi au fost folosiţi în tratamentul sindromului nefrotic tip Finnísh.

## Bibliografie


1. Nelson textbook of pediatrics- 17 ed. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB : Nephrotic Syndrome 2004 ; 1753-1757
2. Pollak MR : Inherited Podocytopathies : FSGS and Nephrotic Syndrome from a Genetic Viewpoint. *J Am Soc Nephrol* 2002 ; 13 : 3016-3023
3. Carraro M, Caridi G, Bruschi M, Artero M, Bertelli R, Zennaro C, Musante L, Candiano G, Perfumo F, Ghiggeri GM : Serum Glomerular Permeability Activity in Patients with Podocin Mutations (NPHS2) and Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2002 ; 13 : 1946-1952
4. Martinelli R, Okumura AS, Pereira LJ, Rocha H : Primary focal segmental glomerulosclerosis in children : prognostic factors. *Pediatr Nephrol* 2001 ; 16 : 658-661
5. Arkwright PD, Clark G : Infantile nephrotic syndrome and atopy. *Pediatr Nephrol* 1996 ; 10 : 509-510
6. Grimbert P, Audard V, Remy P, Lang P, Sahali D : Recent approaches to the pathogenesis of minimal-change nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2003 ; 18 : 245-248
7. Vande Walle JGJ, Donckerwolcke RA : Pathogenesis of edema formation in the nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2001 ; 16 : 283-293
8. Chalasani N, Gorski JC, Horlander JC,Sr, Craven R, Hoen H, Maya J. Craig Brater D : Effects of Albumin/Furosemide Mixtures on Responses to Furosemide in Hypoalbuminemic Patients. *J Am Soc Nephrol* 2001 ; 12 : 1010-1016
9. Bajpai A, Bagga A, Hari P, Dinda A, Srivastava RN : Intravenous cyclophosphamide in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2003 ; 18 : 351-356
10. Durkan A, Hodson EM, Willis NS, Craig JC : Immunosuppressive agents in childhood nephrotic syndrome : A meta-analysis of randomized controlled trials. *Kidney Int* 2001 ; 59 : 1919-1927
11. Bagga A, Hari P, Moudgil A, Jordan SC : Mycophenolate mofetil and prednisolone therapy in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 2003 ; 42 : 1114-1121
12. Constantinescu AR, Shah HB, Foote EF, Weiss LS : Predicting First-Year Relapses in Children with Nephrotic Syndrome. *Pediatrics* 2000 ; 105 : 492-495
13. Dharnidharka VR, Ruteshouser EC, Rosen S, Rozakewich H, William Harris H,Jr, Herrin JT, Huff V : Pulmonary dysplasia, Denys-Drash syndrome and Wilms' Tumor 1 gene mutations in twins. *Pediatr Nephrol* 2001 ; 16 : 227-231
14. Kovacevic L, Reid CJD, Rigden SPA : Management of congenital nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2003 ; 18 : 426-430

Capitolul 6

# GLOMERULONEFRITELE ACUTE (POSTINFECȚIOASE)

Mihaela Munteanu

## Definiție

„Glomerulonefrita" este un termen general pentru un grup de afecțiuni în care inflamația glomerulară, manifestată prin proliferarea elementelor celulare, este secundară unor mecanisme imunologice. Modificarea acestui termen prin adjectivul „acut" (de ex. glomerulonefrită acută –GNA, glomerulonefrită acută poststreptococică –GNAPS) a fost impus de restricții temporale și, mult mai comun utilizat de clinician, definește cele mai multe corelații clinico-patologice. Termenul, de asemenea, implică anumite trăsături distincte cu privire la etiologie, patogenie, evoluție și pronostic.

Hipocrate a descris manifestarea clinică cu dureri de spate și hematurie care conduc la oligurie sau anurie. Odată cu dezvoltarea microscopului, Langhans a putut descrie modificările glomerulare care survin în asemenea afecțiuni.

În primii ani, GNA a fost cunoscută sub numele, inadecvat, de boala Bright, iar cele mai multe dintre prezentările clinice de hematurie macroscopică au fost interpretate eronat ca fiind o asemenea situație. Cele mai multe cazuri de GNA apar a fi asociate cu status postinfecțios. Unele bacterii și infecții virale au fost incriminate în etiologia GNA. Astfel, GNA a fost descrisă după infecții cu stafilococ și pneumococ, virus coxsackie B, echovirus tip 9, virus influenza, virus rujeolic. Tabloul clinic cel mai comun recunoscut este cel al GNA poststreptococice, urmând infecției cu streptococ beta-hemolitic grup A. Clinicianul trebuie să facă distincție între GNA poststreptococică și cele secundare altor infecții, deoarece, în final, prognosticul poate fi diferit.

## Etiologie

GNA a fost descrisă după infecții cu stafilococ și pneumococ, virus coxakie B, echovirus tip 9, virus influenza, virus rujeolic. Tabloul clinic cel mai comun recunoscut

este cel al GNA poststreptococice, urmând infecţiei cu streptococ beta-hemolitic grup A.

## 1. Anatomie patologică

- Caractere generale
  - Macroscopic. Rinichii apar măriţi de volum, palizi; pe secţiune se remarcă aspectul îngroşat al corticalei.
  - Microscopie optică. Toţi glomerulii apar afectaţi în mod egal (de aici şi termenul de glomerulonefrită difuză); ghemul glomerular este mărit, ocupă spaţiul Bowman, lumenele capilarelor sunt comprimate. Există proliferare celulară a celulelor proprii glomerulare precum şi un infiltrat celular (monocite, polimorfonucleare, eozinofile). Membrana bazală (MBG) nu este constant îngroşată, dar pot exista agregate de material amorf sau resturi de celule necrozate. Spaţiul Bowman conţine resturi de granulocite, hematii. Celulele capsulei pot prolifera formând „semilune" împreună cu agregate de fibrină. Tubii renali sunt, de regulă, normali. Interstiţiul poate prezenta foarte rare polimorfonuleare.
  - Microscopie electronică. Pe versantul epitelial al MGB apar depozite dense (humps), care pot conflua. Acestea dispar în minimum 6 săptămâni, în faza de vindecare.
  - Imunfluorescenţa: în lungul capilarelor apare un depozit fin granular cu Ac de tip IgG şi $C'_3$ numit „cer înstelat".

- Corelaţii clinico- morfologice

Corelaţie este slabă între severitatea leziunilor histologice şi magnitudinea proteinuriei şi a hematuriei. În schimb, se remarcă o corelaţie bună între celularitatea glomerulară şi scăderea fracţiei de filtrare glomerulare (GRF), pe de o parte, şi între mărimea depozitelor subendoteliale şi severitatea evoluţiei clinice, pe de altă parte.

- Corelaţii anatomo-clinice

Un grad mai mare de celularitate glomerulară corespunde unei tendinţe la a dezvolta proteinurie persistentă.

Necroza, trombozele capilare, semilunele, se corelează frecvent cu evoluţie spre cronicizare.

Depozitele subendoteliale confluente din ME pot certifica un prognostic sever.

## 2. Patogenie

• Caractere epidemiologice

GNA este un răspuns imun legat de infecţia streptococică ce produce complexe imune circulante (CIC) ; localizarea lor la nivelul MGB iniţiază un răspuns proliferativ şi inflamator.

O incidenţă mai mare se descrie la grupurile HLA $DR_3$ şi $CW_5$.

Este cunoscută legătura GNA – streptococ ß hemolitic grup A serotip 12, dar şi cu faringitele epidemice produse de tipurile M12 şi M 14. Cel mai frecvent implicat este tipul 12 dar se descriu şi alte tipuri, cum ar fi : 4, 25, 49. Tipul 12 este asociat cu farigite, iar tipul 49 cu infecţii cutanate (impetigo).

GNA survine după 7-14 zile de la infecţia faringiană streptococică şi la 14-21 zile de la cea cutanată. Dovedirea prin cultură a infecţiei streptococice precede cu 1 până la 6 săptămâni creşterea titrului ASLO (peste 300-400 unităţi Todd) Titrul ASLO poate să nu fie crescut dar sunt pozitive titrurile Ac antistreptokinază şi antihialuronidază. În infecţiile cutanate, mai frecvent este pozitiv testul dezoxiribonucleazei B, în care titrul ASLO nu are semnificaţie. Există date ce confirmă implicarea în producerea GNA a unor tulpini ce dau impetigo.

GNA a fost raportată şi în asociere cu alte infecţii :

- bacteriene : staphilococ, meningococ, pneumococ, salmonella etc
- virale : HBV, CMV, EBV, Coxakie, rubeolă, rujeolă
- paraziţi, rikettsii, fungi

• Răspunsul serologic la infecţia streptococică

Antigenele extracelulare ale streptococului declanşează producerea de Ac din partea gazdei (ASLO), care cresc la 10-14 zile de la infecţie, maximum în 3-5 săptămâni şi se normalizează în 1-6 luni.

De reţinut că titrul ASLO nu creşte în afectările cutanate (cresc antihialuronidaza şi antidezoxiribonucleaza B).

• Caractere imunologice

Complexele imune circulante (CIC) se produc în exces şi se depun pe MBG (dar prezenţa lor nu este obligatorie). Concomitent se produce consum de complement, cu precădere a fracţiilor $C'_3$ şi $C'_5$. Properdina poate fi scăzută la mai mult de jumătate dintre copii. Astfel, nivelul seric al complementului total şi al fracţiilor implicate va scădea. Calea clasică de activare a complementului este implicată primar în stadiile precoce ale bolii şi este, probabil, activată de complexele imune cu componentă IgG. Dar prezenţa la nivel glomerular a properdinei, precum şi a $C'_3$ cu sau fără depuneri de IgG, alături de niveluri serice normale ale fracţiilor complementului implicate în

stadii precoce de activare a căii clasice (C1q, C2, C4), demonstrează implicarea, deopotrivă, şi a căii alterne.

Normalizarea complementului poate fi: rapidă, în max. 3-4 săptămâni sau tardivă, în max. 8 săptămâni. Valorile normale ale $C'_3$ sunt 80 -170mg/dL iar în GNAPS valorile obişnuite sunt de 20 – 40 mg/dL. Niveluri foarte mici ale $C'_3$ nu corelează cu gradul de severitate a bolii sau cu posibilitatea de recuperare.

Activarea complementului determină :

- depunerea de fibrină, ce poate contribui la scăderea ratei filtrării glomerulare (GRF)
- activarea sistemului kinină- bradikinină (efect proinflamator)
- $C'_5$ (anafilatoxină) duce la creşterea permeabilităţii vasculare ceea ce are drept rezultat permiterea migrării celulelor spre locul depunerii CIC şi induce sinteza de enzime proteolitice ceea ce are drept consecinţă producerea de leziuni histologice.

• Răspunsul fiziopatologic în GNA

Funcţia glomerulară este primar afectată şi se manifestă prin reducerea GRF ca urmare a scăderii fluxului sanguin intraglomerular. Schematic, mecanismul fiziopatologic al edemului este reprezentat în fig nr.1.

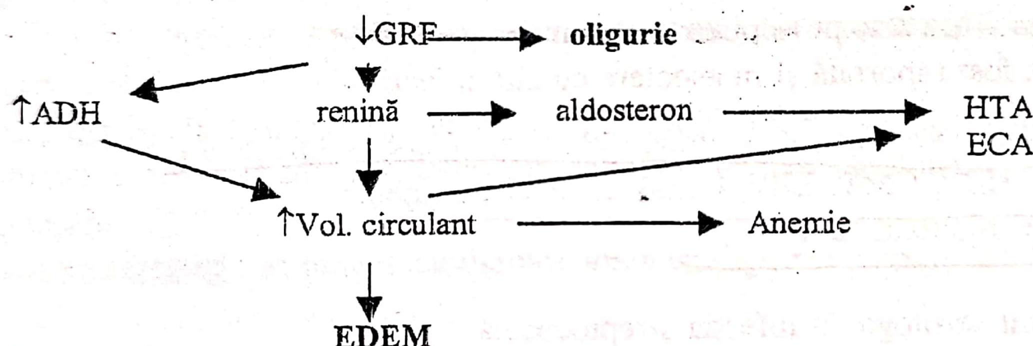



**Fig. nr. 1.** Mecanismul fiziopatologic de producere a edemului în GNA

## 3. Manifestări clinice

- Perioada de latenţă : poate fi de la câteva zile la maximum 3 săptămâni. Această perioadă este, de regulă, asimptomatică sau poate fi identificată întâmplător, la un examen de rutină, hematurie microscopică sau proteinurie.
- Simptome iniţiale ce se descriu constau în principal în :
  - alterarea stării generale (deşi nu este obligatoriu)
  - hematurie şi edeme care îmbracă caracterele edemului renal
  - vărsături, febră, dureri abdominale sau lombare
  - greţuri, vărsături
  - cefalee, astenie

• *Edemele* sunt de mică amploare dar pot să sugereze şi un tablou de sindrom nefrotic.

Anvergura edemelor depinde de: gravitatea leziunii renale, cantitatea de lichide ingerate, mărimea proteinuriei. Localizarea de elecţie este la nivelul feţei, pretibial, regiunea scrotală, faţa dorsală a piciorului. Retenţia hidrică poate fi şi subclinică, fiind sesizate numai prin cântărire.

• *Hematuria macroscopică*. Este semnalată în 30-50% din cazuri la debut. Aspectul macroscopic este de „spălătură de carne" (hemoglobina din hematiile distruse se transformă în acid hematinic) şi durează zile aproximativ 4 săptămâni, dupaă care devine microscopică.

• *Paloare* este datorată sindromului anemic dar şi vasoconstricţiei capilare.

• *Hipertensiunea arterială* are o patogenie multifactorială şi anume:
- expansiunea volumului circulant (dar diureticele nu reduc obligatoriu HTA).
- activarea sistemului renină – angiotensină – aldosteron (datorită ischemiei renale).

HTA are următoarele caracteristici:
- este bine tolerată la copii, în majoritatea cazurilor. Din această cauză trebuie monitorizată prin măsurători de mai multe ori pe zi.
- valoare moderată până la severă (predictibilă cu fracţia de excreţie a Na).
- poate avea caracter bifazic (după o normalizare temporară a valorilor TA, se înregistrează o nouă creştere a acestora).
- 5% pot prezenta encefalopatie hipertensivă.
- valorile mari se asociază mai curând cu edeme discrete deoarece acumularea de lichid este mai ales intravascular.
- congestia circulatorie poate avea expresie clinică de edem pulmonar acut (consecinţă a insuficienţei cardiace congestive), manifestat prin dispnee cu ortopnee, tuse cu sau fără raluri, uneori chiar cu acumulare de lichid în cavitatea pleurală.

De menţionat, însă, că insuficienţa cardiacă şi edemul pulmonar acut survin mai rar dacă sistemul cardiovascular este indemn.

• *Implicarea SNC* poate fi secundară encefalopatiei hipertensive dar poate fi atribuită şi vasculitei cerebrale. La copiii cu valori normale ale tensiunii arteriale dar cu semne neurologice severe, rezonanţa magnetică nucleară a demonstrat leziuni multiple supratentoriale în substanţa albă şi cenuşie, explicate prin microinfarcte secundare vasculitei.

• *Alte semne*: oligurie, albuminurie modestă (rang nefritic – sub 40 mg/kg/zi), absenţa semnelor sistemice: artralgii /artrite, etc. Se mai pot întâlni şi alte semne

nespecifice: greţuri, vărsături, indispoziţie, anorexie, slăbiciune, dureri lombare, disconfort.

• *Forme clinice*

1. Forma asimptomatică poate fi descoperită întâmplător prin identificarea unei hematurii microscopice.
2. Forma cu semne urinare minime prezintă un tablou clinic zgomotos, cu edeme, HTA severă, uneori cu semne de insuficienţă cardiacă, encefalopatie hipertensivă, dar hematurie şi proteinurie minime.
3. Forma nefrotică: asemănătoare cu SN cu glomeruli optic normali de care este diferenţiată de prezenţa HTA (interpretată în relaţie cu oliguria), hematurie, azotemie, hipocomplementemie şi absenţa dislipidemiei.

## 4. Investigaţii de laborator

a) Explorările urinare relevă următoarele
   - volumul urinar este redus, dar concentraţia urinară este crescută.
   - măsurarea densităţii relevă o valoare mai mare de 1020.
   - determinarea osmolarităţii arată valori mai mari de 700 mOsm/L (în faza oligurică).
   - determinarea proteinuriei care, de regulă, este mai mică de $2g/m^2$ /24 ore; dispare în 2-3 luni, maximum 6 luni.
   - ~~hematuria este cel mai constant semn, cu durata~~ între 6 luni şi 1 an. Dacă durata depăşeşte 12-18 luni, la care se adaugă şi prezenţa proteinuriei, se indică puncţia biopsie renală. Recurenţa se asociază cu efort fizic, reinfecţii, sau este semn de glomerulonefrită cronică.
   - leucocituria poate fi prezentă înafara infecţiei urinare, deşi aceasta se poate asocia la glomerulonefrită.

b) Explorări bacteriologice şi serologice
   - culturi pentru streptococ din nazofaringe (mai rar sunt pozitive) sau din leziuni cutanate.
   - determinări serologice: ASLO, Ac anti DNA-ză B (cel mai specific), Ac antihialuronidază (se recomandă efectuarea în dinamică).
   - complement seric total, fracţia $C'_3$, care în general sunt scăzute dar nu la toate cazurile. Uneori, temporizarea diagnosticului din diferite motive (prezentare tardivă la medic, etc) poate oferi timpul necesar normalizării valorii complementului şi pretează la erori de interpretare.

c) Explorarea funcţiei renale:

- Se remarcă scăderea, în grade diferite, a fracţiei de filtrare glomerulară reflectată în creşterea ureei, a creatininei, eventual a fosfaţilor anorganici. Când fracţia de filtrare glomerulară este scăzută cu mai mult de 80% din valoarea normală, apare hiperpotasemia şi acidoza metabolică.

d) Hemoleucograma şi alte teste

- Sindrom anemic apărut ca urmare a hemodiluţiei, a unui oarecare grad de hemoliză, scăderii capacităţii de captare a fierului şi întârzierea maturării eritrocitelor.
- Viteza de sedimentare a hematiilor este crescută în faza precoce.
- Scade proteinemia datorită hemodiluţie (scădere aparentă) sau, mai rar, prin proteinurie masivă.
- Lipidele totale cresc moderat în aprox 40% cazuri dar nu îmbracă caracterul hiperlipidemiei din sindromul nefrotic. Explicaţia este neclară.
- Crioglobulinemia tip III poate fi prezentă. Crioglobulinele pot fi regăsite în ser şi în componenţă lor au fost descrise IgG, IgM şi $C_3$. Complexele imune circulante pot fi, de asemenea, prezente la pacienţii cu gloemrulonefrită acută dar acest test nu are nici o valoare diagnostică specifică şi nu necesită determinare de rutină.

e) Explorări imagistice

- Radiografia toracică poate evidenţia cardiomegalie, edem pulmonar, lichid pleural
- Ecografia renală semnalează rinichi măriţi de volum, eventual, aspect hieprecogen al corticalei.

d) Puncţia – biopsie renală (PBR)

De regulă pacienţii cu glomerulonefrită acută nu necesită evaluare prin PBR, dar aceasta are indicaţii în prezentări atipice sau evoluţie neobişnuită, cum ar fi:

- absenţa infecţiei înaintea debutului
- infecţia coincide cu debutul sau îl devansează cu un interval de numai 1-7 zile
- absenţa scăderii complementului
- absenţa datelor serologice pentru infecţia streptococică (indicaţie relativă)
- prezenţa anemiei după eliminarea edemelor şi după excluderea unei anemii carenţiale preexistente.
- prezenţa sindromului nefrotic cu elemente de nefrită acută (hematurie macroscopică, HTA în absenţa edemelor, retenţie azotată nejustificată de oligurie).
- azotemia fără alte semne clinice
- vârsta sub 2 ani
- istoric anterior de boli renale
- simptomatologia sistemică (febră, artralgii/artrită, afectare hepatică, hematologică etc.)
- oligurie şi/sau azotemie peste 2 săptămâni
- HTA peste 3 săptămâni

- Hematurie macroscopică peste 3-4 săptămâni
- $C'_3$ scăzut peste 8 săptămâni
- proteinurie şi hematurie peste 6 luni
- hematurie microscopică persistentă peste 12- 18 luni

## 5. Diagnostic pozitiv

Se bazează pe identificare triadei

- sindrom nefritic
- dovezi de infecţie streptococică cu 14 – 20 zile anterior debutului (pentru încadrare etiologică).
- hipocomplementemie

## 6. Diagnosticul diferenţial

Trebuie să aibă în vedere următoarele posibilităţi clinice :

a) Exacerbarea unei glomerulonefrite cronice (GNC). Dovada serologică de infecţie streptococică nu exclude posibilitatea exacerbării unei GNC, creşterea titrului ASLO nefiind patognomonică pentru serotipurile de streptococ nefritigene. Un istoric de boală renală pledează pentru afecţiune cronică, la care se adaugă şi alte semne, cum ar fi :
   - dezvoltare fizică întârziată
   - nefrita coincide cu infecţia sau apare mai târziu decât intervalul clasic
   - anemia hipocromă, normocitară, normo/hiposideremică
   - azotemie marcată după eliminarea edemelor şi corectarea HTA
   - prezenţa sindromului nefrotic

   O formă de nefrită cronică manifestată cu un tablou acut este glomerulonefrita membranoproliferativă tip II şi această eventualitate diagnostică trebuie luată în consideraţie în cazul evoluţiei nefavorabile sau neobişnuite a nefritei.

b) Nefrita din purpura anafilactoidă (purpura Henoch-Schönlein). Afectarea renală din această vasculită este întâlnită în aproximativ 50% din cazuri şi este caracterizată prin normocomplementemie. Leziunile tegumentare de purpură sunt caracteristice (purpură palpabilă) şi nu pot fi confundate cu impetigo strptococic. PBR tranşează diagnosticul.

   În cazul nefritelor acute secundare infecţiilor cu MRSA (stafilococ auriu meticilino-rezistent) pot să apară leziuni necrotice la nivelul membrelor inferioare pretând la diagnostic diferenţial cu o vasculită.

c) Nefrita lupică (hamaturia macroscopică este neobişnuită în nefrita lupică)
d) Hematuria din formele uşoare de GNA va fi diferenţiată de :
   - hematuria izolată benignă
   - glomerulonefrite cu IgA

   La acestea, complementemia este normală şi au o manifestare clinică caracteristică.
e) Nefrite ereditare (boala membranelor bzale glomerulare subţiri, sindromul Alport). Adesea sunt exacerbate de infecţia streptococică. Sunt asociate hipoacuzie / surditate de tip neurologic (sindromul Alport, boala membranelor bazale glomerulare subţiri). Este posibil ca la momentul diagnosticului să fie prezente deja complicaţiile evolutive – azotemia şi HTA.

## 7. Tratament

Tratamentul GNA post-streptococice este, cu precădere, suportiv, deoarece nu există o terapie specifică pentru leziunea renală. Tratamentul infecţiei declanşatoare este recomandat în infecţiile cronice.

a) Tratamentul antibiotic (de ex. penicilina) este recomandată pentru controlul simptomelor locale şi limitarea diseminării la contacţi. Antibioterapia nu previne apariţia GNA decât dacă este începută în primele 36 ore de la declanşarea infecţiei. Nu se recomanda tratament profilactic.
b) HTA şi encefalopatia hipertensivă
   - *Encefalopatia hipertensivă*, va fi tratată energic, cu droguri antihipertensive administrate parenteral
     - Diazoxid i.v. bolus 5 mg/kg/doză. Prezintă risc de hiperglicemie, încât în în sindromul nefrotic se va reduce doza la 3 mg /kg/doză.
     - Nitroprusiat de sodiu : 0,5 – 8 µg/kg/min i.v.
     - Furosemid : 1-2 mg/kg i.v. lent (4 mg/min)
   - *HTA severă fără semen de encefalopatie :*
     - Rezerpina : rar utilizată 0,03-0,10 mg/kg i.m./i.v. (efect în 30 minute)
     - Minoxidil : 0,1-0,2 mg/kg/24 ore, max 5 mg/24 ore
     - Blocante de canale de calciu – Nifedipina sublingual : 0,25-0,5 mg/kg/doză Max. 10 mg / doză (max 1-2 mg/kg/zi)

   Ca măsură dietetică :
     - restricţia de apă şi sodiu în cazul prezenţei oliguriei şi a edemelor
     - restricţie proteică în cazul retenţiei azotate
c) Edemul şi congestia circulatorie :
   Restricţia de apă şi sare – benefică la cei cu disconfort respirator
   Administrarea de lichid se face, de regulă, oral
     - se acoperă pierderile insensibile (400-600ml/$m^2$/24 ore)

Reduceri drastice, aproape de nevoile bazale sunt indicate în afectarea cardiacă, a SNC.

În complicații cardiace se recurge la reducerea volumului plasmatic prin :
- flebotomie
- hemodializă (ultrafiltrare seacă)
- dializă peritoneală cu lichide hipertone

d) Anuria / oliguria persistentă și severă de obicei este tranzitorie: Diureticele de ansa (furosemid, 1 mg/kg/priză) nu sunt întotdeauna eficiente.
În cazuri rebele, indicația este de hemodializă sau dializă peritoneală.

e) Terapii adjuvante :
- Repaos la pat – în perioada cu HTA, edeme masive, hematurie macroscopică.

Urmărirea tratamentului vizează monitorizarea TA de mai multe ori pe zi. Ca probe de laborator, se va urmări normalizarea complementemiei în 8 săptămâni ; proteinuria și hematuria vor fi determinate la 4-6 săptămâni, timp de 1 an. Ulterior determinările se fac anual.

## 8. Prognostic, evoluție

Majoritatea cazurilor au evoluție favorabilă ; în epidemii de infecții streptococice, vindecare survine în 100% din cazuri.

În cazurile izolate, prognostiul este în funcție de leziunea histologică:

Se citează că între 0,5-2% cazuri au evoluție ireversibilă spre IRT (leziuni de scleroză). Evoluția acută durează 1-3 săptămâni, urmată de rezoluție în 6 – 12 luni (inclusiv histologic). S-au raportat modificări reziduale (scleroze mezangiale/focale), dar neevolutive.

Mortalitatea este de 0 – 7 % și este determinată de septicemii, insuficiență cardiacă, encefalopatie hipertensivă.

## Bibliografie


1. Cole BR, Salinas-Madrigal L. *Acute Proliferative Glomerulonephritis and Crescentic Glomerulonephritis*. In : Barratt TM, Avner ED, Harmon WE, eds. Pediatric Nephrology. 4th ed. Lippincott ; 1999 : 669-689.
2. Haycock GB. The treatment of glomerulonephritis in children. *Pediatr Nephrol*. 1988 ; 2(2) : 247-55.
3. Oda T, Yamakami K, Omasu F, et al. Glomerular plasmin-like activity in relation to nephritis-associated plasmin receptor in acute poststreptococcal glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*. Jan 2005 ; 16(1) : 247-54.

4. Popovic-Rolovic M, Kostic M, Antic-Peco A, et al. Medium- and long-term prognosis of patients with acute poststreptococcal glomerulonephritis. *Nephron.* 1991 ; 58(4) : 393-9.
5. Sesse R, Pinto SW. Five-year follow-up of patients with epidemic glomerulonephritis due to Streptococcus zooepidemicus. *Nephrol Dial Transplant.* 2005 ; 20(9) : 1808-12.
6. White AV, Hoy WE, McCredie DA. Childhood post-streptococcal glomerulonephritis as a risk factor for chronic renal disease in later life. Med J Aust. 2001 ; 174(10) : 492-6.
7. Yoshizawa N, Yamakami K, Oda T. Nephritogenic antigen for acute poststreptococcal glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2006 ; 69(5) : 942-3 ; author reply 942.

Capitolul 7

# HEMATURII PERSISTENTE SAU RECIDIVANTE

O. Brumariu

## Nefropatia cu IgA (Boala Berger)

Nefropatia cu IgA este o entitate clinico-patologică care se caracterizează prin depuneri de IgA la nivelul mezangiului glomerular.

Descrisă de Berger în 1968, a fost considerată a avea o evoluţie benignă, dar urmărirea pe o perioadă mai lungă de 20 ani a demonstrat evoluţia spre IRT în 20-50% din cazuri.

### Epidemiologie

În Europa este raportată cu o prevalenţă de 20-30% din totalul glomerulonefritelor primitive, pe când în America de Nord prevalenţa este doar de 5-10%. Această diferenţă poate fi generată de diferenţele de rasă, de o metodologie diferită de selectare a biopsiilor sau de o intervenţie a unor factori genetici sau de mediu.

### Etiologie

Deoarece IgA este principala imunoglobulină îndreptată împotriva antigenelor din sistemul exocrin, etiologia virală sau bacteriană a fost sugerată drept principala cauză a nefropatiei cu IgA. Un argument puternic în favoarea etiologiei virale a fost asocierea debutului GN cu o infecţie a căilor aeriene superioare sau a tractului gastro-intestinal. Căutarea unor antigene sau identificarea rolului unor anticorpi de tip IgA prezenţi în mezangiu s-au soldat cu un succes limitat.

S-a stabilit totuşi implicarea unor virusuri, cum sunt : herpes simplex, CMV, virusul Epstein-Barr, adenovirusul, antigene din lapte, Haemofilus parainfluenzae. Cu alte cuvinte, materialul antigenic care poate produce această nefropatie este heterogen.

## Factori genetici

S-a sugerat că factorii genetici pot influenţa susceptibilitatea pentru boală, dar şi severitatea evoluţiei.

Studiile familiale sugerează o anumită predispoziţie a membrilor familiei pentru boală, precum şi pentru progresia bolii.

Gharavi în 2000 găseşte că defectul s-ar găsi pe crs. 6q şi se transmite după un model dominant, dar cu o penetranţă incompletă.

## Patogeneza

Mecanismele patogenice sunt incomplet cunoscute, dar există o părere comună că în nefropatia cu IgA există unele tulburări imunologice.

Argumentele sunt cele care urmează :

- Microscopia electronică confirmă depozite electrono-dense granulare în mezangiu, dovedite prin imunfluorescenţă a fi compuse din IgA şi $C'_3$.
- Prezenţa CIC cu IgA.
- Recurenţa nefropatiei cu IgA pe rinichiul transplantat.
- Dispariţia depozitelor de IgA când rinichiul este transplantat la un pacient fără nefropatie cu IgA.
- Inducerea bolii la animalul de experienţă.

IgA se prezintă în organism sub două forme : IgA monomerice (90%) şi dimerice (10%).

IgA monomerică este secretată în principal de limfocitele circulante şi plasmocitele din splină şi măduva osoasă şi, în mod secundar, la nivelul tubului digestiv şi pulmonului. La nivelul ultimelor două aparate se formează IgA dimerică prin unirea a două unităţi monomerice printr-o piesă de legătură J (secretată tot în plasmocite). În timpul pasajului IgA dimerice prin celula epitelială mucoasă spre lumen se adaugă o „componentă secretorie" care protejează IgA dimerică de acţiunea proteolitică a secreţiilor din lumen.

IgA este formată din două subclase :

- $IgA_1$ care reprezintă 90% şi este produsă în principal în măduva osoasă,
- $IgA_2$ derivă din mucoasa gastro-intestinală şi pulmonară.

IgA mezangială este de tip $IgA_1$. Nu a fost identificată nici piesa şi nici componenta de legătură J la nivelul mezangiului. Natura imunochimică a depozitelor mezangiale din nefropatia cu IgA a fost asimilată cu un complex antigenic de IgA polimerică (dominat de subclasa IgA1) care este multispecific datorită antigenelor derivate din diferite mucoase.

$IgA_1$ poate suferi un proces de glicozilare ca o consecinţă a structurii chimice particulare. Acest proces de glicozilare îi creşte afinitatea pentru anumite structuri glomerulare: fibronectina, laminina şi colagenul IV, producând acumularea ei în mezangiu. Această acumulare de IgA poate fi responsabilă de reacţia inflamatorie şi proliferarea celulelor mezangiale.

Există ipoteza că defectul existent în nefropătia cu IgA este o scădere a răspunsului în IgA la nivelul mucoaselor, permiţând antigenelor să efectueze o provocare crescută la nivelul măduvei osoase. Ipoteza trebuie să mai fie însă argumentată.

Complementul este activat pe cale alternă, idee sprijinită de prezenţa $C'_3$ şi a properdinei în mezangiul pacienţilor cu nefropatie cu IgA şi absenţa $C_1q$ şi $C_4$.

S-a constatat că anticorpii tip IgA extraşi din biopsiile renale practicate la aceşti pacienţi, reacţionează cu propriile structuri mezangiale, precum şi cu structuri de la alţi pacienţi cu nefropatie cu IgA (in vitro – aceşti anticorpi pot reacţiona cu celule amigdaliene şi cu fibroblaşti obţinuţi de la pacienţi cu nefropatie cu IgA).

La 50-70% din pacienţi s-a observat o creşterea nivelului seric al IgA. În plus, s-au mai observat şi alte tipuri de autoanticorpi din clasă IgA: factorul reumatoid, anticorpi antinucleari şi anticorpi anticolagen.

Astfel, IgA este policlonală, anticorpii fiind polispecifici şi nu specifici pentru un anumit antigen.

Cultivarea limfocitelor obtinute din sângele periferic al pacienţilor cu nefropatie cu IgA produce mai multe IgA decât cele obţinute de la indivizi normali. Studiile de imunologie evidenţiază o activitate crescută a limfocitelor T helper specifice pentru IgA şi o scădere a activităţii limfocitelor T supresor pentru IgA specific.

## Mecanismul de progresie a bolii renale

IgA forma polimerică este capabilă de a provoca leziuni glomerulare de proliferare mezangială, care progresează şi formează cicatrici. Aceste leziuni sunt diferite de cele întâlnite în alte tipuri de glomerulonefrite.

Studiile la copii cu nefrită cu IgA dovedesc că proliferarea mezangială este, măcar în parte, indusă de producţia locală de citokine $IL_1$, $IL_6$, TNF, factorul de creştere derivat plachetar, factorul de transformare a creşterii ß, factorul de creştere endotelială.

Cu toate aceste informaţii, încă nu s-a putut găsi remediul pentru împiedecarea depunerilor de IgA şi de prevenire a inflamaţiei.

## Anatomie patologică

1. *Microscopia optică* relevă lărgirea mezangiului prin hipercelularitate şi creşterea matrixului . În funcţie de mărimea acestor modificări se pot observa mai multe aspecte :

a) Leziuni glomerulare minime, în care majoritatea glomerulilor sunt optic normali.
b) Proliferare mezangială focală – Peste 80% din glomeruli prezintă proliferare mezangială. Această proliferare variază ca şi mărime între glomeruli. Ea se asociază şi cu creşterea matrixului. La mai puţin de 20% din glomeruli se pot observa semilune celulare sau fibrocelulare şi colaps capilar segmental.
Un mic numar de glomeruli pot prezenta scleroză globală.
Se poate întâlni frecvent atrofia tubulară, fibroză interstitială şi infiltraţie limfocitară interstiţială.
c) Proliferare mezangiala difuză. Mai mult de 80% din glomeruli prezintă o proliferare mezangială moderată sau severă, asociată cu creşterea matrixului mezangial. Semilunele celulare sau fibrocelulare sunt întâlnite la mai mult de 50% din glomeruli. Sinechiile capsulare sunt frecvente.
Atrofia tubulară, fibroza interstiţială şi infiltraţia interstiţială sunt remarcate la mai mult de 10% din pacienţi.
Se ştie că modificarile tubulo-interstiţiale reflectă severitatea leziunilor glomerulare. Leziunile vasculare precum scleroza arteriolară sau arterială sunt întâlnite rar la copil.

2. *Imunofluorescenţa*. Modelul imunopatologic este prezenţa Ig A în mezangiul glomerular. Mai exista şi depozite de Ig G şi/sau Ig M de mai puţină intensitate sau extensie. C'3 a fost remarcat de asemenea, dar cu o extindere şi intensitate mai mică decât Ig A.
La 10% din pacienţi, dispunerea Ig A depăşeşte mezangiul şi este prezentă în peretele capilar periferic. Acesta este un element de rău prognostic, întâlnindu-se la cazurile cu evoluţie nefavorabilă.
3. *Microscopie electronică*
Principalele modificări se observă în mezangiu. Acesta este lărgit prin creşterea matrixului. Imediat sub lamina densă, în regiunea perimezangială, se remarcă mase glomerulare care sunt electron-dense. Acestea constituie marca principală a modificărilor M.E. în nefropatia cu Ig A.
Peretele capilarului glomerular periferic prezintă depozite în regiunea subendotelială şi subepitelială.
Depozitele subendoteliale se găsesc mai frecvent în peretele capilarelor adiacente mezangiului. Depozitele subepiteliale sunt întâlnite mai frecvent la copiii cu nefrită cu Ig A decât la adulţi.
Foarte frecvent se remarcă faptul că lamina densa din peretele capilar glomerular este mai subţire şi neregulată („Lipsa membranei bazale").
Biopsiile repetate la aceşti bolnavi au putut releva o concordanţă a modificărilor histologice cu tabloul clinic. La adulţi nu se mai observă acest lucru, remisiunile clinice nefiind însoţite de ameliorări histologice.

## Tablou clinic

Deşi nefropatia cu Ig A poate fi frecventă la toate vârstele, ca incidenţă maximă este raportată în decada a 2-a şi a 3-a de viaţă. Afectează mai ales băieţii.

Prezentarea clinică este diferită :

- hematurie microscopică
- proteinurie asimptomatică
- hematurie macroscopică
- sindrom nefritic
- sindrom nefrotic

80% din pacienţi prezintă elementul de diagnostic pricipal : *hematurie macroscopică recurentă*, precedată sau concomitentă de cele mai multe ori cu o afecţiune a căilor respiratorii superioare. Mai rar poate fi asociată cu alte infecţii : enterocolite sau sinuzite.

Uneori hematuria se poate asocia cu dureri lombare.

Intervalul între producerea infecţiei şi debutul hematuriei este mult mai scurt ca în GNPS, doar de numai câteva zile.

Episoadele de hematurie macroscopică sunt asociate de cele mai multe ori cu acelaşi tip de infecţie. Numărul recurenţelor şi intervalul dintre ele este variabil.

Formele nefritice sau nefrotice îmbracă un aspect grav şi prezintă hematurie macroscopică.

Ocazional, episoadele de hematurie macroscopică se pot asocia cu crize de insuficienţa renală acută, dar care sunt reversibile.

Un număr de nefropatii cu Ig A pot totuşi îmbrăca tabloul unei glomerulonefrite rapid progresive.

## Investigaţii de laborator

- Ig A serice sunt crescute la 30% – 50% din pacienţi. Acest aspect nu este patognomonic pentru copii, unde modificarea este întâlnită rar, în 8-16% din cazuri ;
- Complementul este normal.
- Funcţia renală este conservată în majoritatea cazurilor.
- Examenul de urină relevă hematuria macroscopică sau microscopică. Prezenţa proteinuriei este asociată cu modificări histologice şi risc de progresie.

## Diagnostic diferenţial

Depozitele de Ig A mezangiale sunt remarcate în mai multe afecţiuni :

1. Nefropatia cu Ig A (boala Berger)
2. Boli sistemice
   - Purpura Henoch-Schőnlein
   - LES
   - B.Crohn
   - B.celiacă
   - Mucoviscidoza
3. Boli infecţioase :
   - Infecţie cu mycoplasma
   - Toxoplasmoza
   - Lepra
4. Neoplasme
   - Limfoame nonhodgkiniene
   - Carcinoamele plămânului şi colonului
5. Altele
   - hemosideroza pulmonară
   - boala hepatică cronică

## Relaţia dintre purpura Henoch-Schőnlein şi nefropatia cu IgA

În ambele afecţiuni aspectele imunopatologice şi morfologice sunt asemănătoare.

Debutul ambelor afecţiuni este precedat de un episod infecţios şi antigenele H.parainfluenzae sunt întâlnite la un număr mare de pacienţi în mezangiu, iar anticorpii de tip Ig A anti H.parainfluenzae sunt întâlniţi în serul acestor bolnavi. De asemenea, nivelurile serice ale Ig A în ambele afecţiuni au fost găsite crescute la un număr mare de pacienţi.

Se poate considera că cele 2 afecţiuni reprezintă două condiţii ale aceleiaşi afecţiuni.

Pot fi subliniate unele deosebiri. Purpura Henoch-Schőnlein este o boală acută şi prognosticul ei depinde de severitatea modificărilor glomerulare la debut. În contrast, nefropatia cu Ig A este o boală cu debut insidios de cele mai multe ori, cu evoluţie spre IRT.

Purpura Henoch-Schőnlein apare mai frecvent la copii, iar nefropatia cu Ig A la copiii mai mari şi la adult.

## Boala hepatică cronică

Ea se poate asocia cu depozite de Ig A în mezangiu și proliferare mezangială.

Clinic, leziunea renală poate fi asimptomatică.

Posibile cauze ale depunerilor de Ig A în mezangiu care au fost evocate sunt insuficiența unui clearance hepatic, o sinteza crescută de Ig A sau un șunt porto-sistemic al antigenelor sau al complexelor imune.

## Prognosticul

Studiile pe termen lung la adult au demonstrat că, după 20 de ani, o treime erau în faza de insuficiență renală terminală. Norishiqe Yoshikawa (1999) raportează că din 169 copii cu nefropatie cu Ig A urmăriți, după 15 ani doar 9 % erau în faza de IRT.

Au fost stabiliți următorii factori de prognostic nefavorabil la copil :

- proteinuria marcată la debut
- HTA și retenția azotată prezente la debut
- hematuria
- agregarea familială
- proliferarea mezangială difuză asociată cu scleroză, semilune sau sinechii capilare
- modificări tubulo-interstițiale
- depozitele electrondense subepiteliale
- leziuni vasculare (scleroza) care sunt rare la copil

## Tratament

Diagnosticarea precoce și introducerea precoce a tratamentului este benefică în nefropatia cu Ig A. Pacienții care prezintă factori de risc nefavorabili sunt candidați la o evoluție nefavorabilă și rapidă spre IRT. Din aceste motive ei sunt cei care trebuie să primească un tratament energic și specific.

*Metilprednisolonul* în doze mari (30 mg/kgc/zi, fără a depăși 1 g/zi) întârzie instalarea IRT.

Studiile japoneze (1999) au demonstrat că tratamentul cu *Prednison, Azatioprină, Dipiridamol* pe o perioadă de 2 ani, introdus precoce, previne leziunile renale și progresia bolii.

Pacienții cu evoluție lentă sunt candidați pentru un tratament mai blând.

Uleiul de pește administrat pe o perioadă de 2 ani s-a dovedit a fi un factor de încetinire a evoluției bolii.

IECA s-au dovedit a conserva funcția renală la pacienții cu nefropatie cu Ig A.

Recurența afecțiunii a fost remarcată pe rinichiul transplantat. Tabloul clinic al acestor recurențe este mai blând sau chiar nemanifest, din care cauză supraviețuirea grefei este considerată bună.

## Bibliografie


1. Southwest Pediatric Nephrology Study Group: A multicenter study of IgA nephropathy in children: report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *Kidney Int* 1982; 22: 643-652.
2. Yoshikawa N, Irr H et al: A controlled trial of combined therapy for newly diagnosed severe childhood IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 101-109.
3. Yoshikawa N, Tanaka R: Pathophysiology and treatment of IgA nephrology in children. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 445-457.
4. Yoshikawa N, Ho H, Yoshiara S: Clinical course of IgA nephrology in children. *J Pediatr* 1988; 110: 550-560.
5. Wyatt RJ, Kritchewscky SB et al: IgA nephropathy: long-term prognosis for pediatric patients. *J Pediatr* 1995; 127: 913-919.


# Sindromul Alport

Sindromul Alport clasic este o afectare renală înnăscută, caracterizată prin apariția familială, în generații succesive, a unei nefrite progresive asociate cu surditate de percepție.

Incidența – este dificil de apreciat, datorită manifestărilor subclinice de la debut. Frecvența lui este estimată a fi de 1/5000-1/10.000 cazuri. Evoluția este nefavorabilă determinand 0,6-2,3% din IRT în Europa și S.U.A.

Genetica

Sindromul Alport este o boală provocată de anomalii ale colagenului de tip IV din membrana bazală (MB). Colagenul IV a mai fost identificat și în structura MB la nivelul cohleei și a ochiului, explicând afectarea lor asociată.

Mutațiile a trei gene (COL4A3, COL4A4 și COL4A5) au fost implicate in aceasta nefropatie:

- Mutațiile genei COL4A5 sunt responsabile de 80% din sdr. Alport X-linkat. S-au descris aceste forme și la sexul feminin. Caracteristerică este evoluția mai lentă spre IRT.
- Mutațiile genelor COL4A3 și COL4A4 sunt responsabile de aproximativ 15% din sdr. Alport transmis autosomal recesiv și 5% din forma transmisă autosomal dominant.

– Mutaţiile heterozigote ale genelor COL4A3 şi COL4A4 sunt responsabile de nefropatia cu MB subţire (NMBS).

Deleţii ale genelor COL4A5 şi COL4A6 în sdr. Alport sunt asociate cu leiomiomatoza esofagiană difuză.

## 1. Sindromul Alport legat de cromosomul X

### Tablou clinic

- Semne renale :

Hematuria - poate fi descrisă la naştere şi la vârsta de sugar (14%) sau înainte de vârsta de 6 ani (72%). Hematuria în copilărie poate fi microscopică sau să se prezinte sub forma unor episoade macroscopice recurente.

Datorită acestor semne minore diagnosticul precoce e dificil.

Boala poate fi descoperită la adolescent sau adult tânăr care prezinta hematurie macroscopică şi proteinurie asociate sau nu cu hipertensiune arterială sau insuficienţă renală.

Episoadele de hematurie macroscopică apar uneori la câteva zile după o infecţie a tractului respirator. Aceste episoade apărute în primii ani de viaţă pot dispare după vârsta de 10-15 ani.

Durata episodului de hematurie macroscopică este de 1-10 zile, dar uneori poate persista câteva luni.

Proteinuria apare în timp, putând depăşi la adolescent 1g/24 ore sau chiar atinge valori nefrotice în 40% din cazuri.

Insuficienţa renală se poate instala în timp. Din punct de vedere al pierderii funcţiilor renale se disting două tipuri evolutive :

a) tipul „juvenil”, în care ITR se poate instala până la vârsta de 20 ani
b) tipul „adult” sau „nonprogresiv”, în care IRT se poate instala până la vârsta de 40 ani.

După cum a fost arătat la capitolul genetică, aceste forme pot fi întâlnite şi la sexul feminin. Caracteristica acestor forme este evoluţia mai lentă spre IRT decât la sexul masculin.

- Defectele de auz sunt de tip neurosenzorial. Ele sunt bilaterale.
  Acest defect poate fi depistat prin audiometrie înainte de vârsta de 15 ani la 85% din cazuri băieţi şi 15% la fete.
  Deficienţele acestea pot progresa în paralel cu pierderea funcţiilor renale.
- Defectele oculare : vizează cristalinul, retina şi corneea. Sunt descrise :
  - lenticonus anterior – nu este descoperit de la naştere, ci în anii următori la 25% dintre pacienţii la vârsta copilăriei

- eroziunile corneene recurente
- modificări pigmentare perimaculare.

## Forme clinice ale sindromului Alport X-linkat

Au fost raportate unele asocieri care includ : leiomiomatoza esofagiană, disfuncţia cerebrală, anomaliile plachetare, polineuropatia si ihtioza.

Se desprind 2 forme principale :

a) Sdr. Alport asociat cu leiomiomatoza esofagiană difuză. Leiomiomatoza poate fi întâlnită la nivelul esofagului sau a arborelui traheobronşic.
Sdr. Alport este de obicei de tip juvenil şi asociază şi cataracta congenitală bilaterală.
Implicaţiile esofagiene sunt responsabile de disfagie şi sunt diagnosticate radiologic.
Modificarea genetică în aceste forme constă în deleţia genelor COL4A5 şi COL4A6 care codează miozina nonmusculară.

b) AMME (Alport, mental retardation, midface hypoplasia, elliptocitosis).

c) Nefrita ereditară fără pierderea auzului.
În unele cazuri de sdr. Alport se poate ajunge la IRT fără ca auzul să fie afectat.

## Anatomie patologică

- Microscopie optică (M.O.) : relevă leziuni nespecifice. La copilul mic s-ar putea să nu se observe nici o leziune. În unele cazuri poate fi raportată o creştere a numărului de glomeruli imaturi.
  După câţiva ani mesangiul poate fi găsit în exces, cu zone de proliferare segmentară. Pereţii vasculari capilari pot apare mai subţiri şi neregulaţi.
  Leziunile de boală glomerulară avansată însoţită de pierderea funcţiilor renale pot fi reprezentate de creşterea mesangială, scleroză şi hialinoză segmentală şi apariţia unor celule spumoase la nivelul interstiţiului.
- Imunofluorescenţa (I.F.) poate fi negativă. Totuşi, se pot întâlni descrieri de depozite granulare de C'3 şi IgM la nivelul glomerulilor. În cazurile avansate aceste depuneri se observă în unele segmente ale MB.
- Microscopia electronică (M.E.) relevă leziunile caracteristice. Acestea constau în aspectul subţire şi neregulat al MB, cu despicături ale laminei densa, delimitând clar zone care conţin microgranulaţii.
  Aspectul exterior al MB este neregulat, mărginit de podocite hipertrofiate.

## 2. Sindromul Alport autosomal recesiv

Este provocat de mutaţii ale genelor COL4A3 şi COL4A4.

Clinic se caracterizează prin microhematurie, de cele mai multe ori familială.

Nefrita poate evolua spre IRT. Se poate asocia cu pierderea auzului şi facultativ cu leziuni oculare.

Ultrastructural nu se poate deosebi de sindromul Alport clasic.

## 3. Sindromul Alport autosomal dominant

Au fost raportate câteva cazuri de transmitere autosomal dominantă. Aceste cazuri au fost asociate inconstant cu defecte de auz.

Prognosticul renal este semnificativ mai bun decât la sdr. Alport X-linkat.

## 4. Hematuria esenţială familială benignă

Aceasta entitate este caracterizata prin apariţia unei hematurii persistente familiale, fără proteinurie şi fără progres spre IRT. Nu sunt asociate defecte ale auzului.

MBG subţiri nu sunt caracteristice tuturor cazurilor diagnosticate. Totuşi, în unele cazuri evaluarea genetică a demonstrat alterarea colagenului tipIV.

### Genetica

Boala este considerată a se transmite după un model autosomal dominant. Transmiterea tată-fiu a fost raportată recent (Schröder, 1990).

S-a demonstrat că unii pacienţi cu hematurie benignă familială au o mutaţie a genelor COL4A3 şi COL4A4 şi sunt de fapt heterozigoţi ai sdr. Alport cu transmitere autosomal recesivă.

### Anatomie patologică

M.O.- ţesutul renal apare normal, exceptând prezenţa ocazională a hematiilor în lumenul tubular.

I.F.- nu are un aspect specific. Uneori se pot distinge depozite granulare de C'3 în pereţii arteriolari sau în ghemul glomerular.

M.E.- în 50% din biopsiile efectuate s-au observat o uşoară atenuare a grosimii MBG .

### Semne clinice şi de laborator

Caracteristica este hematuria izolată detectată în examenele urinare de rutină. Ea este microscopică şi permanentă. Pot interveni uneori episoade de hematurie macroscopică.

Restul examenelor clinice şi de laborator nu relevă alte modificări. Proteinuria este absentă, nu asociază HTA şi afecţiunea nu evoluează spre IRT.

### Diagnostic şi prognostic

Diagnosticul presupune existenţa unei hematurii izolate şi demonstrarea prezenţei hematuriei la alţi membri ai familiei. Totuşi, diferenţierea cu sdr. Alport la debut este dificilă, în special în primii ani de viaţă. Biopsia renală este nespecifică în ambele situaţii (antigenitatea MBG în Alport poate fi normală în 30% din cazuri).

Prognosticul trebuie făcut cu grijă şi reconsiderat în condiţiile apariţiei altor semne (proteinurie, HTA, retenţie azotată).

Astfel, găsirea unei MBG subţiri reprezintă un marker şi nu o entitate clinico-patologică. MBG subţire a fost întâlnită în 11% din biopsiile renale şi nu constituie o garanţie a evoluţiei favorabile. Apariţia proteinuriei poate semna progresia spre IRT.

## 5. Nefrita ereditară cu trombopenie şi celule gigante (sindroamele Epstein şi Fechtner)

Această asociere a fost raportată de Epstein în 1972.

Mult timp au fost considerate ca variantă a sdr. Alport, deoarece asociau şi pierderea auzului.

Sindromul Fechtner asociază la o nefropatie cronică, cataracta şi o macrotrombocitopenie, precum şi prezenţa în polimorfonucleare a unor incluzii citoplasmatice de culoare albastră. Aceste modificări la nivelul PMN nu au fost descrise în sdr. Epstein.

Incluziile leucocitare au fost remarcate fără a asocia nefropatia, în sdr. Sebastian şi May-Hegglin.

Sdr. Epstein şi Fechtner apar heterogene datorită severităţii variabile a semnelor renale şi hematologice. Trombopenia poate fi asimptomatică, dar poate fi responsabilă de unele accidente hemoragice. La fel şi progresia spre IRT, care poate să se desfăşoare cu viteze diferite.

Histologia renală arată aspecte nespecifice, exprimând grade diferite de proliferare mesangială , expansiune a matrix-ului şi uneori atrofie tubulară.

M.E. indică alterări mesangiale, ştergerea focală sau difuză a proceselor podocitare şi alterarea MBG (membrane subţiri asemănătoare cu sdr. Alport).

Recent (Kunishima S, Toren A, 1999) s-a demonstrat că anomalia May-Hegglin, sdr. Sebastian, sdr. Epstein şi sdr. Fechtner sunt legate prin modificări genetice provocate de alterări ale cromosomului 22q. Într-adevăr, mutaţii ale genei MYH 9, care codează lanţul greu II A al miozinei non-musculare au fost identificate la aceste afecţiuni.

Controverse asupra sindromului Alport

1. Cum se explică hematuria din sdr. Alport?
   Se presupune că MBG fiind subţire, peretele capilar este mai fragil, existând posibilitatea ruperii vasului la presiunea intravasculară fiziologică. Procesul de reparare joacă rol în progresia bolii spre IRT.
2. De ce nu se produce acelaşi fenomen şi la nefropatia cu MBG subţire (NMBGS)?
   Se consideră că în sdr. Alport nu se produce tranziţia normală a reţelei de lanţuri de colagen $\alpha 1$ şi $\alpha 2$ existente la nastere, în lanţuri $\alpha 3$, $\alpha 4$ şi $\alpha 5$ găsite la copilul mai mare. Lanţurile $\alpha 1$ şi $\alpha 2$ se acumulează şi provoacă alterări ale MBG şi a matrixului, prin apariţia colagenului de tip V şi VI, laminina $\alpha 2$ şi fibronectina. Aceste modificări se acompaniază de modificări ale comportamentului celulelor glomerulare, a TGF-$\beta 1$, integrinelor si metaloproteazelor din matrix, care generează activarea căilor patologice ale fibrozei.
   NBBGS are un pronostic favorabil, dar apariţia proteinuriei şi progresia spre IRT poate semnifica dezvoltarea glomerulosclerozei segmentale şi focale. Deci, la copilul mic nu există posibilitatea diferenţierii celor două entităţi. Numai evoluţia poate să le diferenţieze.
3. Cum se poate preveni sau întârzia instalarea insuficienţei renale în sdr. Alport?
   S-a consatat că bolnavii cu sdr. Alport dezvoltă IR când volumul fibrozei depăşeşte 20% din volumul cortical.
   Nu este dovedit rolul angiotensinei II în producerea fibrozei. După utilizarea IECA sunt contradictorii. Unii autori (Callis şi colab., 1992) raportează rezultate în urma utilizării Cyclosporinei A. Mai este nevoie de urmărire, deoarece sdr. Alport este extrem de variat în ceea ce priveşte manifestările clinice şi de laborator. Constituirea unor loturi omogene este dificil de realizat.

# Bibliografie

1. Avner ED, Norman WE, Niaudet P: Pediatric Nephrology, 5th edition, Lippincot Williams and Wilkins, 2004
2. Heidet L, Arrondel C, Cohen L: Structure of the human type IV collagen gene COL4A3 and mutation in autosomal Alport Syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:97-106
3. Antignac C, Zhare I, Sanok M: Alport syndrome and diffuse leiomyomatosis: deletion in the 5' of the COL4A5 collagen gene. *Kidney Int* 1992; 42:1178-1183
4. Kashtan CE, Michael AF: Alport Syndrome. *Kidney Int* 1996; 50:1445-1463
5. Yoshikawa N, Hashimoto H: The glomerular basement membrane in children with hematuria. *J Pathol* 1984; 142:253-257

Capitolul 8

# GLOMERULONEFRITA MEMBRANOPROLIFERATIVĂ

Mihaela Munteanu

Glomerulonefrita membranoproliferativă (GNMP) este o formă de nefrită cronică primitivă care nu se întâlneşte în mod obişnuit la copil. Se descrie mai ales la adolescent şi adultul tânăr. Această denumire se referă la tipul de leziune glomerulară care se bazează pe trăsăturile histopatologice şi anume :

- Proliferarea celulelor mezangiale şi endoteliale şi lărgirea matricei mezangiale
- Îngroşarea peretelui capilarelor periferice prin depozite imune dense subendoteliale şi/sau intramembranoase în membrana bazală glomerulară (MBG)
- Interpoziţia mezangială în peretele capilarelor, conferind aspect de dublu contur sau şină de tramvai în microscopia optică.

Există, însă, pe lângă formele primitive (idiopatice – boli mediate de complexe imune), şi forme secundare, în : boli autoimune (LES, boală celiacă, artrită reumatoidă, etc), infecţii cronice (bacteriene – endocardite, infecţii ale shuntului ventriculo-atrial ; virale – virusuri hepatitice B, C, etc), microangiopatii cronice sau în rezolutive (sdr. hemolitic şi uremic, sdr. anticorpilor antifosfolipidici /anticardiolipnici circulanţi), malignităţi (leucemii, limfoame, carcinoame).

Termenul de GNMP a fost folosit pentru prima dată în 1961 de către Habib şi colab, în 1973 Berger şi Galle a descris „boala depozitelor dense" încadrată ca varianta de GNMP, recunoscută mai târziu ca tipul II de GNMP. Uneori, în loc de GNMP se mai utilizează termenul de glomerulonefrită mezangiocapilară, care desemnează aceleaşi leziuni glomerulare. În anii '70, utilizând tehnici de impregnare argentică în microscopia electronică, a fost identificat şi un al treilea tip de GNMP, în care alterarea membranei bazale glomerulare (GBM) presupune depozite subendoteliale, subepiteliale şi intramembranare.

Diferenţierea între tipul I şi III nu este unanim acceptată, încât vor fi discutate împreună, iar tipul II va fi prezentat separat.

# Glomerulonerifrita membranoproliferativă – tipurile I şi III

Incidenţa reală a GNMP este dificil de apreciat, dar se estimează al 1-2 cazuri / $10^6$ pacienţi pediatrici. În cele mai multe studii, tipul I este cel puţin la fel de frecvent întâlnit ca şi tipul III. Suportul genetic al acestei caracteristici este faptul ca haplotipul B8, DR3,SC01,GLO2 este semnificativ mai des întâlnit la pacienţii cu aceste tipuri de GN decât se regăseşte în populaţia generală.

## Prezentare şi manifestări clinice

Prezentare GNMP este în general împărţită în 3 categorii:

- Sindrom nefrotic
- Sindrom nefritic acut
- Hematurie şi proteinurie asimptomatice, descoperite fortuit

### Sindromul nefrotic

Aproximativ o treime din pacienţii cu GNMP tip I şi III se prezintă cu edeme. La examenele de laborator va fi evidenţiată, la aceşti copii, proteinurie semnificativă şi hematurie microscopică, cu cilindri hematici şi granuloşi. Albuminemia şi nivelul IgG sunt, tipic, scăzute, iar aproximativ 70-80% prezintă şi hipocomplementemie pentru fracţia $C_3$. Forma de prezentare ca sindrom nefrotic este cel mai frecvent rezistentă la tratament şi prezintă un prognostic de supravieţuire renală nefavorabil. În cazuistica Clinicii a IV-a Pediatrie Iaşi, au fost incluşi 7 copii cu GNMP din care 6 s-au prezentat cu sindrom nefrotic la debut. La aceşti pacienţi s-a obţinut remisiune clinică şi biologică doar la 2 pacienţi, restul de 4 copii evoluând spre insuficienţă renală terminală. Din rândul acestora s-a înregistrat şi un deces (encefalopatie hipertensivă).

### Sindromul nefritic acut

Modalitatea de prezentare clinică a GNMP în 25% din cazuri este de sindrom nefritic acut cu hematurie macroscopică. Este obişnuită prezenţa unei hipoalbuminemii moderate, iar funcţia renală este, de cele mai multe ori, conservată. Mult mai rar,

aspectul clinic îmbracă tabloul unei glomerulonefrite rapid progresive. Distincţie de glomerulonefrita acută potinfecţioasă este, uneori, dificil de făcut deoarece pacienţii prezintă hipocomplementemie serică pentru fracţia $C_3$. Diferenţierea o va face biopsia renală care va fi practicată în momentul în care evoluţia va dovedi că revenirea la normal a nivelului $C_3$ depăşeşte intervalul maxim admis pentru glomerulonefrita acută.

## Hematurie microscopică şi proteinurie asimptomatice

Diagnosticul de GNMP este stabilit, în aproximativ jumătate din cazuri, prin investigarea unei hematurii microscopice sau albuminurii descoperite întâmplător la copii aparent sănătoşi. Acest tip de manifestare clinică este mai frecvent întâlnită la pacienţii cu GNMP tip III, la care, de regulă, funcţia renală este conservată.

## Modificări clinice asociate

La pacienţii cu GNMP tip I, rata filtrării glomerulare, calculată după formula Scwartz, este mai scăzută la momentul prezentării, comparativ cu cei diagnosticaţi cu tipul III. De asemenea, pacienţii cu GNMP tip I au frecvent HTA, valoarea acesteia fiind considerat a corela cu gradul de proliferate mezangială. Encefalopatia hipertensivă nu este obişnuită ca modalitate de prezentare, dar a fost raportată a apărea în evoluţie atât la pacienţii trataţi cât şi la cei netrataţi.

## Teste de laborator

- *Sindromul anemic* (normocrom, normocitic) moderat poate fi întâlnit la diagnosticul GNMP dar nu este un element caracteristic, fiind mai mult asociat cu gradul de insuficienţă renală.
- *Hipocomplementemia* este elementul imunologic cel mai adesea întâlnit în toate tipurile de GNMP. Scăderea complementului se datorează, în principal, prezenţei autoanticorpilor numiţi *factori nefritici (NF)* dirijaţi către proteinele constituente ale complementului. $C_3$ este scăzut în 80% din cazuri încă de la evaluarea iniţială, iar în tipul I, în 40% din cazuri, nivelul $C_4$ este scăzut. Mai pot fi întâlnite şi valori scăzute ale fracţiilor $C_{1q}$ şi $C_2$ dar aceasta poate fi şi consecinţa proteinuriei masive. În tipul III de GNMP, perturbările complementului sunt diferite de tipurile I şi II. Astfel, valorile $C_4$ sunt de obicei normale, dar $C_3$ are valori foarte mici (sub 30mg/dL) ; mai sunt scăzute şi alte fracţii ale complementului, cum ar fi $C_5$, $C_6$, $C_7$, $C_9$.

## Anatomie patologică

În tipul GNMP tip I, aspectul glomerulilor în microscopia optică (MO) este uniform, cu aspect de hipercelularizare, atât prin influx leucocitar cât şi prin proliferarea celulelor mezangiale, astfel încât lumenul celor mai multe dintre capilarele glomerulare este comprimat şi nu mai este vizibil (fig. nr. 1).

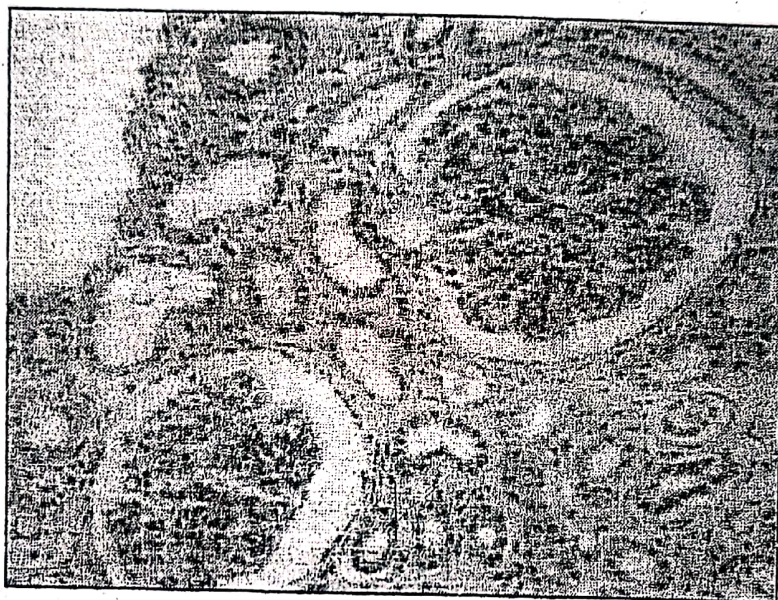


Fig. 1. GNMP – glomerul cu hipercelularitate şi aspect lobulat (microscopia optică) (DE, 12 ani – colecţie personală).

În coloraţie argentică, peretele capilarelor glomerulare apare cu dublu contur, numită „şină de tramvai", fiind rezultatul formării unei noi membrane bazale la locul interpoziţiei mezangiale. Proliferarea mezangială poate fi înlocuită cu timpul de hialinizarea centrolobulară, generând glomerulilor, progresiv, aspectul lobulat.

În GNMP tip III, proliferarea mezangială este mai puţin semnificativă ca în tipul I, şi are, frecvent, o distribuţie focală. Dublul contur al peretelui capilar este rar întâlnit. Aceste diferenţe, însă, nu permit totuşi o distincţie certă între tipul I şi III prin examinarea în microscopia optică.

Examinarea cu imunfluorecenţă poate, de obicei, sa facă deosebire între cele trei tipuri de GNMP. Depozitele de $C_4$ nu se regăsesc niciodată în tipul III dar sunt frecvente în tipul I. $C_3$, $C_4$ şi IgG sunt prezente în depozite periferice în tipul I. În tipul III dispunerea $C_3$ este în mod tipic sub formă de anse mezangiale şi capilare; IgG – în depozite mici cantitativ, în jumătate din cazuri.

Distribuţia depunerilor de $C_3$ în glomeruli este în strânsă dependenţă cu nivelul seric al acestuia la momentul practicării biopsiei.

## Patogenie

GNMP idiopatică tip I este presupusă a se datora complexelor imune circulante compuse din IgG (anticorpi)-antigen necunoscut-$C_3$, care se depun în spaţiul subendotelial declanşând răspunsul care include proliferarea marcată a mezangiului. Acelaşi tip de patofgenie se regăseşte în glomerulonefritele secundare infecţiilor, oncogenelor sau altor antigeni.

Patogenia GNMP tip III este puţin cunoscută. Absenţa $C_4$ din depozitele glomerulare şi nivelul seric normal sugerează că nu e vorba de un mecanism prin complexe imune circulante. A fost raportată o corelaţie puternică între hipocomplementemie şi prezenţa depozitelor subendoteliale şi paramezangiale. Aceste depozite nu au fost niciodată identificate la pacienţi normocomplementemici la momentul biopsiei.

În microscopia electronică, depozitele glomerulare au un aspect fin granular, omogen, dispuse de o parte şi alta a membranei bazale capilare.

## Evoluţie

Descrierea istoriei naturale a GNMP de către Cameron şi colab. (1983) care a comparat evoluţia pe termen lung a unui lot de copii şi adulţi cu GNMP tip I şi II. Autorii au semnalat prognosticul nefavorabil, indiferent de tip, cu pierderea funcţiei renale în 50% în 10 ani şi 90% în 20 ani. În funcţie de modalitatea de debut se poate estima ca evoluţia va fi nefavorabilă dacă la prezentare pacientul prezintă sindrom nefrotic sau insuficienţă renală.

## Recurenţa după transplantul renal

GNMP tip I poate avea o recurenţă pe rinichiul transplantat în 30% din cazuri. Manifestarea este cu hematurie şi proteinurie, hipocomplementemia este inconstantă. Nici o terapie nu s-a dovedit a fi eficientă. Rolul ciclosporinei este incert. Unii autori recomanda adăugarea ciclofosfamidei la terapia imunosupresivă, dar seriile de studiu sunt mici şi este dificil de tras o concluzie.

Glomerulonerifrita membranoproliferativă –tipi II (boala depozitelor dense)

GNMP tip II este cel mai puţin frecventă dintre cele trei tipuri. Nu exită dovezi pentru o bază genetică a acestei afecţiuni. Este mai frecvent descrisă la copiii.

## Prezentare şi tablou clinic

La momentul diagnosticului, copilul poate prezenta edeme, hipertensiune, hematurie şi proteinurie. Hematuria este întotdeauna prezentă şi tabloul clinic este ca într-un sindrom nefritic acut. Prezenţa sindromului nefrotic este frecventă şi semnează un pronostic negativ. Hipertensiunea arterială este frecventă, de asemenea, în tabloul clinic, dar prezentarea ca encefalopatie hipertensivă este rară.

Evoluţia clinică este a unui sindrom nefrotic persistent, care dezvoltă HTA severă. Uneori, pacienţii se prezintă cu insuficienţă renală şi urmează evoluţia unei glomerulonefrite rapid progresive. La unele cazuri, tabloul clinic poate fi ondulant, cu dispariţia semnelor clinice după debut, dispariţia proteinuriei şi a hematuriei dar menţinerea hipocomplementemiei. Reapariţia semnelor de nefrită poate surveni în condiţiile unei infecţii intercurente.

GNMP tip II este considerată o afecţiune sistemică. După o perioadă destul de lungă de la debut pot persista hipocomplementemia şi lipodistrofia parţială. O altă dovadă în sprijinul afirmaţiei de boală sistemică o reprezintă faptul că în toate cazurile de transplant renal apar rapid depozite dense la nivelul membranei bazale glomerulare, adesea în absenţa manifestărilor de glomerulonefrită. În plus, depozitele dense de la nivelul membranei bazale glomerulare sunt similare celor regăsite la nivelul membranei bazale din sinusoidele splenice si din membrana Bruch a capilarelor sinusoide ale ochiului.

## Date de laborator

Cele mai caracteristice modificări de laborator constau în profilul complementului şi prezenţa factorului nefritic (NF). Profilul fracţiilor complementului este caracterizat de nivelul foarte mic al $C_3$ care coexistă cu nivelul normale sau aproape normale ale celorlalte fracţii ale complementului. Nu este regăsită scăderea properdine şi a nivelului $C_5$, aspecte care se întâlnesc în glomerulonefrita acută sau nefrita lupică.

## Anatomie patologică

Aspectul în microscopia optică este asemănător cu celelalte tipuri, cu aspect uniform de hipercelularitate glomerulară, cu creşterea matricei mezangiale şi reducerea semnificativă a numărului de capilare glomerulare la care se mai observă lumenul. Proliferarea celulară nu este atât de mare încât să crească dimensiunea glomerulului

aşa cum se poate observa în GNMP de tip I. Diagnsoticul de GNMP tip II este uneori stabilit prin examinare în microscopie optică cu coloraţie argentică, în care MBG apare îngroşată, iar depozitele dense din interior, nefiind argirofile, conferă aspect de dublu contur. Depozitele dense sunt localizate în MBG, capsula Bowman, membrana bazală tubulară.

În imunflorescenţă IgG, IgA, IgM şi $C_4$ sunt rar prezente, indicând că nu este activată calea clasică a complementului. Depozitele de $C_3$, însă, sunt abundente.

Microscopia electronică este esenţială pentru evidenţierea depozitelor dense, uneori cu aspect discontinuu, situate de regulă în lamina densa, mai rar în lamina interna. Pot fi prezente şi depozite subepiteliale, paramezangial, mai ales dacă pacientul biopsiat prezintă hipocomplementemie.

## Patogenie

Mecanismul patogenic al bolii nu este cunoscut. S-a crezut ca nivelul hipocomplementemiei sau prezenţa NF sunt strâns corelate cu activitatea bolii. S-a propus ca, în acord cu frecventa asociere între deficienţa diferitelor componente ale complementului şi nefrită, deficienţa $C_3$ produsă prin NF este prin ea însăşi un element nefritigen.

O altă ipoteză susţine că ar fi o bală a complexelor imune, cu complexe generate de infecţii subclinice şi care au drept consecinţă hipocomplementemia.

O posibilă legătură între NF şi lipodistrofia parţială este bazată pe faptul că adipocitele sunt singura sursă de factor D, enzima care activează precursorii convertazei, $C_3$b,B în formarea pe cale alternativă a convertazei C3b,Bb. S-a dovedit ca NF lizează adipocitele *in vitro* şi s-a postulat că o mare concentraţie de NF şi factor D ar sta la baza unei distrucţii adipocitare care conduce la lipodistrofie parţială.

## Evoluţie

În absenţa tratamentului, supravieţuirea renală, în primii 9 ani de la diagnostic, este de 50%. Supravieţuirea este semnificativ mai scurtă la pacienţii care prezintă sindrom nefrotic.

## Recurența după transplant

Rata de recurenţă după transplantul renal este mare, cuprinsă între 50 şi 100%. Doar o parte dintre pacienţii cu recurenţă vor prezenta proteinurie sau sindrom nefrotic, la cei mai mulţi persistând hipocomplementemia. Recurenţa bolii pe grefon poate duce la pierderea acestuia.

## Tratament

### Tratament dietetic

Restricţia proteică moderată (0,65-0,80 g/kg/zi) este recomandată în cazurile cu afectarea funcţiei renale. În cazurile cu funcţie renală conservată, ingestia de proteine va fi de 1 g/kg/zi. Nu se recomandă regim hiperproteic deoarece, datorită hipercatoabolismului, acesta nu va duce la îmbunătăţirea stării de nutriţie.

Restricţia de sodiu va îmbunătăţi controlul HTA şi al edemelor.

Pacienţilor cu sindrom nefrotic le va fi recomandată o dietă săracă în colesterol.

Până în prezent nu este definită o schemă unică sau optimă pentru tratamentul GNMP. Cu toate acestea, cei mai mulţi autori sunt de părere că tratamentul specific, imunosupresiv, este rezervat cazurilor care prezintă sindrom nefrotic.

Pentru cazurile de GNMP secundară, tratamentul se va adresa bolii de bază (infecţii – endocardite, neoplazii, etc). Sunt raportări care semnalează beneficii ale terapiei antivirale (interferon á-2a) pentru GNMP secundare infectiei cu virus hepatitic C, care induce leziune renală şi crioglobulinemie.

Cazurile cu evoluţie severă şi/sau vasculită vor beneficia de tratament agresiv imunosupresiv şi plasmafereză. Protocoalele imunosupresive uzuale includ puls--dozele de metilprednisolon (30mg/kg/doză, max 1 g/doză, în cicluri de câte 3 doze pe saptamână, 3 săptămâni, apoi câte o doză săptămânală, 6 săptămâni), urmate de terapie de întreţinere cu prednison 0,5 mg/kg, la două zile în combinaţie cu agenţi citotoxici (ciclofosfamidă oral, 2 mg/kg/zi) pentru 8 12 săptămâni. Plasmafereza ajută la îndepărtarea crioglobulinelor şi a mediatorilor inflamatori.

Ciclosporina A (Sandimun), Micofenolatul de mofetil (Cell cept) şi rituximabul (Mabtera – anticorpi monoclonali anti celule B)- pot fi alternative utile de terapie în cazurile refractare.

# Bibliografie

1. Abbas NA, Pitt MA, Green AT, Solomon LR. Successful treatment of hepatitis B virus (HBV)-associated membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN) with alpha interferon. *Nephrol Dial Transplant* 1999 ; 14(5) : 145-150.
2. Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, *Pediatric Nephrology* Vth Edition, Lippincott, Williams and Wilkins, 2004.
3. Iitaka K, Moriya S, Nakamura S, et al. Long-term follow-up of type III membranoproliferative glomerulonephritis in children. *Pediatr Nephrol* 2002 ; 17(5) : 373-8.
4. Kawakaki Y, Suzuki J, Nozawa R et al, Efficiency of school urinary screening for membranoproliferative glomerulonephritis type I *Arch DisChild,* 2002 ; 86 : 21-25.
5. Kiyomasua T, Shibataa M, Kurosu H, et al, Cyclosporin A treatment for membranoproliferative glomerulonephritis type II, *Nephron* 2002 ; 91 : 509-511.
6. Moraru E, Manifestări renale în : *Hepatita cronică la copil,* Ed. Polirom, 1999, 286-295.
7. Nakamura S, Moriya S, Koshino H, Iwanami N, Sakai T, Motoyama O, Hypocomplementemia and membranoproliferative glomeruloneophritis in children. *Clin Exp Nephrol.* 2005 Mar ; 9 (1) : 31-37.
8. Schwertz R, Rotfier U, Anders D, Gretz N, Schärer K, Kirschfink M, Complement analysis in children with idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis : a long--term follow-up. *Ped Aller Immunol* 2001 ; 11 : 234-238.
9. Singh A, Tejani C, Tejani A. One-center experience with cyclosporine in refractory nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 1999 ; 13(1) : 26-32.

Capitolul 9

# GLOMERULOPATIA MEMBRANOASĂ

Mihaela Munteanu

Glomerulonefrita membranoasă (GNM) este o boală glomerulară cronică cu aspect histopatologic particular. Termenul de glomerulonefrită membranoasă a fost utilizat pentru prima dată de către Bell în 1938, într-un raport privind studierea leziunilor renale în microscopia optică la necropsiile pacienţilor cu sindrom nefrotic. Îmbunătăţirea tehnicilor de colorare, introducerea imunfluorescenţei şi a microscopiei electronice, au reuşit să completeze descrierea anatomopatologică a acestui tip de glomerulonefrită.

GNM idiopatică este una din cauzele cele mai frecvente de sindrom nefrotic la adult, dar la copil este mult mai rar întâlnită. Când este diagnosticată la copil, GMN este cel mai adesea o comorbiditate în boli cum ar fi lupus eritematos sistemic, hepatite cu virus B, neoplazii sau administrarea de diferite medicamente (penicilamina) (tabel nr.1). Excluzând aceste cauze, GMN idiopatică este rară la copil şi prin urmare nu sunt prea multe date în ce priveşte incidenţa, prognosticul, tratamentul optim.

## Anatomie patologică

### Microscopie optică

La examinarea în micorscopia optică, glomerulii apar de dimensiuni normale sau uşor măriţi de volum. Celularitatea glomerulară este aparent normală, fără infiltrat celular inflamator sau proliferarea a celulelor mezangiale sau epiteliale. Ocazional apar crescent-uri celulare care sunt în relaţie cu aspectul clinic de glomerulonefrită rapid progresivă. Matricea mezangială este de normală, iar tuftul glomerular nu prezintă o lobulaţie excesivă. Ansele capilare sunt de regulă evidente, doar în cazurile avansate pot fi comprimate (fig.1).

TABEL NR. 1

**Clasificarea glomerulopatiei membranoase la copil**

Idiopatică sau primară

Asociată cu alte afecţiuni – secundară

- Infecţii
  - Hepatita B
  - Sifilis congenital
  - Malarie
  - Filarioza
- Boli imunologice sau autoimune
  - Lupus eritematos sistemic
  - Boala Chron
  - Pemfigus
- Medicamente
  - Penicilamina
- Neoplazii
  - Tumori ovariene
  - Neuroblastom
  - Gonadoblastom
  - Tumora Wilms
- Diferite afecţiuni
  - Aparţie *de novo* după transplant renal
  - Sindrom Fanconi
  - Anemia sickle cell
  - Diabe zaharat

Asociată cu anticorpi anti membrană bazală tubulară şi anti membrană bazală glomerulară

Trombocitopenie şi anemie microangiopatică

Ciroza, deficit de alfa-1 antitripsină

În stadiile precoce, tubii, vasele şi interstiţiul sunt normale, dar, pe măsură ce boala avansează, se remarcă atrofia tubulară progrsivă, acumulare de infilatrat celular mononuclear precum şi creşterea fibrozei interstiţiale. Astfel, în evoluţie, rinichiul poate căpăta aspectul insuficienţei renale terminale.



**Fig. 1.** Glomerulonefrită membranoasă –microscopie optică

## Imunofluorescența

Examinarea în imunofluorescență relevă un aspect „strălucitor", cu depozite de IgG granulare, fine sau grosiere, la nivelul peretelui capilarelor glomerulare. Folosind anticorpi monoclonali anti -subclase de IgG umane, s-au identificat depozite predominante de IgG4. In glomerulonefrita memmbranoasă idiopatică nu s-au identificat depozite de IgG. Dacă acestea sunt prezente, se poate suspiciona lupusul eritematos sistemic (LES) drept boală de bază, în cadrul căreia a survenit leziunea renală. Depozitele de IgA şi IgM sunt variabile şi au aceeaşi localizare ca şi cele de IgG. Depozitele de complement C3 au aceeaşi dispoziţie ca şi cele de IgG şi pot avea aceeaşi intensitate. Mai puţin semnificative sunt depozitele imune conţinând alte fracţii ale complementului (C1q, C4) şi sunt, de asemenea, caracteristice leziunilor din LES.

## Microscopia electronică

Modificările ultrastructurale din glomerulonefrita membranoasă sunt caracteristice şi anume prezenţa depozitelor electrono-dense, localizate exclusiv în spaţiul subepitelial, de-a lungul peretelui capilar, şi corespund depozitelor imune granulare de IgG remarcate la imunofluorescenţă. În spaţiul subendotelial şi în mezangiu nu se observă depozite electrono-dense, iar celularitatea mezangială este normală. Au fost descrise patru stadii morfologice pentru glomerulonefrita membranoasă, în funcţie de mărimea depozitelor- fine, granule sau abundente şi confluente - şi localizarea acestora – subepiteliale sau înglobate în membrana bazală glomerulară. Pentru copii, până în prezent nu sunt suficiente date că ar exista o corespondenţă între diferitele stadii histologice şi manifestarea clinică sau prognosticul bolii.

# Glomerulopatia memebranoasă idiopatică (GMI)

## Prevalenţă

GMI poate fi descoperită cu prilejul investigării unei proteinurii asimptomatice sau a unui sindrom nefrotic. Deoarece nu se recomanda practicarea biopsiei renale la toţi copiii cu proteinurie asimptomatică şi nici la toţi copiii cu sindrom nefrotic, prevalenţa exactă a bolii nu este cunoscută la această categorie de populaţie. International Study of Kidney Disease in Children semanlează o prevalenţă de 4 cazuri la 400 copii cu sindrom nefrotic. În ţara noastră nu sunt studii care să evalueze prevalenţa acestei afecţiuni. În experienţa clinicii, într-o perioadă de 16 ani, din totalul de 56 cazuri de sindrom nefrotic corticorezistent biopsiate, au fost diagnosticate 4 cazuri de GMI reprezentând doar 7,14 %. La adult însă, GMI este cauza la 25-40% din cazurile de sindrom nefrotic corticorezistent.

## Patogenie

Patogenia GMI este necunoscută. Se crede că este o boală mediată imun, iar depozitele subepiteliale granulare sunt complexe imune. Antigenul conţinut în aceste depozite şi modalitatea lor de formare nu sunt pe deplin elucidate. De asemenea, nu este stabilit nici dacă pornind de la datele furnizate de imunofluorescenţă şi microscopie electronică nu apare limpede dacă antigenul este endogen sau exogen, de provenienă renală su non-renală, sau dacă este acelaşi pentru diferitele cazuri de glomerulonefrită membranoasă. Au fost emise mai multe ipoteze care urmează să fie verificate dar până acum este clar faptul ca glomerulopatia membranoasă este o boală anticorp-mediată cu o patogenie neprecizată.

## Tablou clinic şi de laborator

GMI poate fi diagnosticată la orice vârstă dar în cele mai multe studii este descrisă în a doua decadă de viaţă, dar a fost diagnosticată şi la sugar. Nu este o diferenţă între sexe în privinţa predispoziţiei. Proteinuria este cel mai constant semn descris iar tabloul clinic de sindrom nefrotic se regăşte în 80 - 95% cazuri la debut. Hematuria şi hipertensiunea arterială sunt prezente de la debut în 30% din cazuri. De regulă, funcţia renală este normală la debut, dar au fost descrise cazuri de glomerulonefrită rapid progresivă a căror histologie era de GMI. Complementemia este, de asemenea, normală în GMI.

## Diagnostic

Pentru diagnosticul GMI nu sunt semne clinice sau analize de laborator de rutină specifice. GMI poate fi suspectată când :

- sunt prezente semne de glomerulonefrită cronică (proteinurie, hematurie cu sau fără hipertensiune arterilaă sau retenţie azotată).
- dacă testele de laborator pentru cele mai frecvente glomerulonefrite sunt negative (complementemie normală, serologie negativă pentru sifilis, hepatita B, streptococ, absenţa anticorpilor antinucleari).

Corticorezistenţa într-un sindrom nefrotic poate, de asemenea, să sugereze GMI. Toate aceste circumstanţe vor constitui indicaţii pentru biopsia renală, examenul histopatologic fiind singurul în măsură să stabilească diagnosticul de certitudine.

## Tratament

Tratamentul constă în imunosupresie şi agenţi de protecţie renală (inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau antagonişti ai receptorilor angiotensinei II), precum şi medicaţie hipolipemiantă (statine). Efectele benefice ale terapiei antiproteinurice cu inhibitori ai enzimei de converise au fost demonstrate la adulţi şi sunt recomandate şi la copii, deşi nu sunt rapoarte pe loturi semnificative, în acest sens, la copii. Nu sunt recomandate la pacienţii cu retenţie azotată. Nu sunt trialuri clinice controlate cu privire la tratamentul corticosteroid sau cu alte droguri imunosupresive al GMI. Cu toate acestea, pe baza datelor de până acum, cei mai mulţi autori recomandă : ca pentru copiii cu proteinurie asimptomatică, fără hipertensiune, insuficienţă renală sau sindrom nefrotic, tratamentul va consta în inhibitori ai enzimei de conversie sau antagonişti ai receptorilor angiotensinei II ; nu vor fi trataţi cu corticosteroizi sau imunosupresive deoarece au şansa de a intra în remisiune şi să evolueze favorabil.

Rămâne în continuare o decizie dificilă cum vor fi trataţi ceilalţi copii cu GMI. În lipsa unor studii controlate dublu-orb, decizia va fi luată pe baza datelor de la adulţi.

Un studiu italian a utilizat următoarea schemă : metilprednisolon iv, 30mg/kg (max 1 g), 3 zile, apoi prednison 0,4 mg/kg/yi, zilnic, pentru 27 zile. Prednisonul a fost ulterior administrat discontinuu, şi introdus clorambucil (0,2mg/kg/zi) pentru o lună. Acest regim discontinuu, alternativ, pentru prednison şi clorambucil a fost continuat pentru 6 luni. Rata de menţinere a remisiunii la 5 ani a fost semnificativă la copiii trataţi faţă de cei netrataţi.

Într-un alt studiu a fost demonstrată eficienţa tratamentului cu ciclosporină A (3,5mg/kg/zi) pentru 12 luni, prin diminuarea proteinuriei şi încetinirea ratei de declin a funcţiei renale.

Comparând diferitele scheme terapeuitice folosite, cele mai promiţătoare rezultate par a fi obţinute folosind, în regim alternativ, prednison şi clorambucil (Leukeran). Acest tratament sau tratamentul cu ciclosporină, poate fi încercat la copiii cu sindrom nefrotic persistent, cu sau fără alte semen de severitate a bolii (insuficienţă renală sau hipertensiune). În general copiii tolerează bine corticosteriozii şi dezvoltă rar efecte secundare severe la dozele propuse în protocolul italian (Ponticelli C et al, 1989), dar sunt posibile efecte negative cum ar fi toxicitatea gonadică, potenţialul oncogenic al clorambucilului, toxicitatea renală a ciclosporinei.

În ultimii ani se dicută noi posibile terapii. Astfel, pentoxifilina (1200mg/zi timp de 6 luni) care suprimă citokina TNF-alfa, a fost capabilă sa reducă proteinuria la adult, în mod semnificativ şi fără efecte secundare.

Este ştiut faptul că pacienţii cu sindrom nefrotic prezintă riscul dezvoltării de tromboze venoase profunde, în particular de venă renală. Ca urmare, nu este de neglijat tratementul profilactic anticoagulant / antiagregant deşi nu este stadardizat.

### Evoluţie

Evoluţia copiilor cu GMI este variabilă. Unii, cu proteinurie asimptomatică, pot intra în remisiune spontană, alţii vor prezenta sindrom nefrotic persistent, iar alţii vor evolua spre insuficienţă renală terminală. Hipertensiunea la debut este legată de un prognostic nefavorabil. Nu sunt suficiente date pentru a stabili frecvenţa remisiunilor spontane la copiii care au sindrom nefrotic la debut şi care nu au fost trataţi, precum şi pentru a stabili relaţia între sex, vârstă şi evoluţie, insuficienţa renală la debut şi prognostic.

## Glomerulopatia membranoasă asociată cu hepatita B

### Tablou clinic şi de laborator

Un copil cu glomerulopatie membranoasă asociată hepatitei B, ca şi în cazul GMI, de obicei se prezintă cu sindrom nefrotic sau este diagnosticat cu ocazia investigării unei proteinurii persistente. Hematuria microscopică este frecventă, cea macroscopică fiind neobişnuită. De asemenea, foarte rar se citează prezenţa hematuriei microscopice fără proteinurie. Sexul masculin este mai frecvent afectat, în proporţie de 75-80%, faţă de GMI unde afectarea este egală pentru ambele sexe.

Vârsta de debut variază în limite foarte largi, de la 2 la 16 ani. Anamneza la debut, adesea identifică semne pseudogripale, cu subfebrilitaţi, scăderea apetitului, vărsături, stare de disconfort, fără icter. După aceste simptome apare hematuria şi

proteinuria. Totuşi, cel mai obişnuit atrage atenţia apariţia edemelor şi se stabileşte diagnosticul de GM, iar prezenţa hepatitei este stabilită în cursul investigaţiei afecţiunii renale. Hepatomegalia poate fi prezentă la debut.

Serologia pentru infecţia cu virus hepatitic B (VHB) este pozitivă – prezenţa AgHBs la toţi pacienţii. Ac anti VHB sunt, de regulă, negativi dar este pozitiv AgHhBe la majoritatea pacienţilor.

Hipocomplementemia este obişnuită, fiind scăzute fracţiile C3 şi C4 la debut, dar revin la valori normale în acelaşi timp în cursul evoluţiei. Nivelul transaminazelor este crescut la debut, iar în unele cazuri vor persista cronic. Biopsia hepatică relevă, de obicei, leziuni de hepatită cronică. GM asociată hepatitei B va fi suspectată la copiii cu semne de glomerulonefrită (proteinurie, hematurie sau sindrom nefrotic), la care este pozitiv AgHBs ; diagnosticul de certitudine se va stabili prin biopsie renală. Dacă pacientul prezintă şi hipocomplementemie, acest fapt va fi un argument suplimentar în favoarea diagnosticului de GM asiociată hepatitei B şi nu GMI.

Pe baza semnelor clinice de la debut nu se poate face un diagnostic diferenţial de certitudine între forma idiopatică şi cea asociată hepatitei.

## Anatomie patologică

Aspectul anatomopatologic al GM asociată hepatitei B este similar cu cel din GMI şi nu pot fi diferenţiate, în cele mai multe cazuri. Imunfluorescenţa poate face diferenţierea între cele două forme prin punerea în evidenţă a prezenţei AgHBe în depozitele imune glomerulare. Este utilizat fragmentul Fab2 al anticorpilor monoclonali anti AgHBs, AgHBc, AgHBe, acesta fiind găsit pozitiv în peste 90 % din cazuri. Această caracteristică nu se regăseşte în GMI.

## Patogenie

Mecanismele patogenice ale GM asociată hepatitei B nu sunt pe deplin clarficate. Identificarea unei frecvenţe mari a aleleor DQB1*0603 la copiii din Africa de sud sugerează un rol al factorilor genetici. Prezenţa IgG în depozitele subepiteliale arată că aceste depozite conţin complexe imune. Formarea acestor depozite este neclară. Au fost formulte două ipoteze. Prima se referă la existenţa complexelor imune circulantă ce conţin antigen ai VHB şi anticorpii corespunzători (infecţie cronică) şi care sunt reţinute la nivel glomerular şi se depun în spaţiul subepitelial pe măsură ce se formează ultrafiltratul glomerular. A doua ipoteză susţine că unele particule virale liber circulante traversează membrana bazală glomerulară în procesul ultrafiltrării şi se fixează subepitelial. Odată implantate, depozitele vor forma legaturi cu anticorpii ce traverseazală membrana bazală, proveniţi din circulaţie. Prezenţa cvasiconstantă a

AgHBe în aceste depozite sugerează rolul important al acestuia în patogenie. Aceste ipoteze ar trebui să fie satisfăcătoare dar nu se poate explica de ce complexe imune circulante cu antigen al VHB şi anticorpi sunt prezente la copii cu hepatită cronică B, dar fără GM.

## Tratament şi evoluţie

Evoluţia este variabilă, mergând de la remisiune spontană la evoluţie progresivă spre insuficienţă renală terminală. Tratamentul corticosteroid poate duce la remisiune în 60% din cazuri, potrivit unor studii din anii '80. Alte studii relevă, dimpotrivă, o persistenţă a proteinuriei în proporţie de 70,60%, iar 12,3 % au prezentat boală renală progrsivă după 2 ani. Durata medie a proteinuriei este de 30 luni, cu 6 luni după clearance-ul AgHBe. La copiii la care survine clearence-ul Ag HBs, obţinerea remisiunii este mult mai probabilă decât la cei la care persistă.

În prezent, cortcosteroizii nu mai sunt recomandaţi deoarece sunt capabili sa inducă replicarea virală. Mai recent, rezultate favorabile au fost raportate la tratamentul cu interferon alfa,uman recombinant administrat injectabil subcutanat, de trei ori pe săptămână.

Fără tratament, 70% dintre pacienţi înregistrează o creştere a proteinuriei.

## Glomerulopatia membranosă asociată cu lupus eritematos sistemic (LES)

Leziunile renale pacienţii cu LES pot fi, în unele e cazuri, foarte greu de diferenţiat de leziunile histopatologice specifice GMI. Prin urmare, în cazul identificării unor leziuni renale de tip GM, este obligatoriu de investigat posibila existenţa a LES ca boală de bază, chiar dacă incidenţa nefropatiei membranoase este mică în lupus, variind între 3-6% din cazuri. Copiii cu GM asociată LES au, de regulă, semnele clinice de suferinţă renală asociate cu semnele clinice extrarenale, caracteristice bolii sistemice. Manifestările clinice includ hematuria şi proteinurie, cu sau fără sindrom nefrotic, cu sau fără HTA sau insuficienţă renală. Sunt cazuri în care, totuşi, pacienţii prezintă doar semnele de nefrită dar nu şi manifestări de lupus. Testele de laborator, în mod obişnuit, sunt pozitive pentru LES : Ac antinucleari, anti ADN dublu catenar, hipocomplementemie C3 şi C4. Ocazional, semnele clinice sunt absente, iar testele serologice se vor pozitiva mai târziu, chiar după ani de la debutul afectării renale. Pacienţii cu deficienţă congenitală a componentelor complementului, sunt predispuşi să facă LES, această categorie de pacienţi putându-se prezenta mai întâi cu GM şi apoi să dezvolte LES. Aspectele histopatologice din GM asociată LES şi cele din

GMI pot fi identice. În imunfluorescenţă, totuşi prezenţa unor depozite importante mezangiale de C1q, C4 şi C3 ridică suspiciunea de LES: Tratamentul GM asociată LES este similar celui utilizat şi în alte forme de nefrită lupică şi include corticosteroizi şi droguri imunosupresive.

## Glomerulopatia membranoasă în grefa renală

GM în cazul grefei renale se poate dezvolta *de novo* sau ca rezultat al recurenţei GMI iniţiale. Rata de recurenţă variază, la adult, între 26,3 şi 50%. Rata de recurenţă la copii nu etse stabilită datorită numărului mic de cazuri. Rata cazurilor *de novo* se estimează la 1-2%, dar au fost raportate şi recurenţe de 9,3% într-un studiu francez. O explicaţie a acestei incidenţe crescute faţă de alte studii ar putea-o reprezenta efectuarea de rutină a biopsiei renale a grefei. La alţi pacienţi GM este descoperită prin evaluarea unei proteinurii sau când este suspectat rejetul de grefă.

Patogenia cazurilor *de novo* nu este cunoscută. Se suspicionează influenţa unor cazuri care sunt dependenţi de gazdă deoarece apariţia GM survine şi după al doilea transplant. Nu s-a demonstrat o relaţie cu vârsta la care se efectuează transplantul, sau la care survine boala iniţială ce a determinat insuficienţa renală terminală. De asemenea nu este nici o relaţie cu sexul pacientului, unii pacienţi nu vor prezenta niciodată proteinurie, în timp ce alţii vor dezvolta sindrom nefrotic; la aceştia, proteinuria poate contribui la deteriorarea funcţiei renale sau chiar rejet.

## Glomerulopatia membranoasă asociată cu alte infecţii

GM poate fi asociată cu o serie de infecţii (vezi tabelul nr.1). sifilisul congenital trebuie considerat ca diagnostic diferenţial la orice sugar care prezintă sindrom nefrotic. Aceşti sugari vor prezenta şi alte semne clinice de sifilis congenital şi cei mai mulţi vor prezenta şi hematurie microscopică. Diagnosticul va fi confirmat prin serologia pozitivă pentru sifilis. Din punct de vedere al laboratorului, pacienţii vor prezenta hipocomplementemie CH50, C3, C4 la debut, care se va normaliza după tratamentul cu penicilină. Biopsia renală va identifica leziuni similare cu GMI, exceptând depozitele de C1q care sunt în mod obişnuit prezente. Tratamentul precoce cu penicilină va conduce la remisiune completă. Acest fapt subliniază necesitatea ca medicul sa ştie că sunt afecţiuni curabile la vârsta de sugar, capabile să determine sindrom nefrotic, precum şi că, odată tratat elementul cauzator, GM se rezolvă.

## Glomerulopatia asociată cu medicamente şi toxice

La adult, GM a fost raportată a fi asociată cu unele medicamente şi toxice : săruri de aur, mercur, captopril, fenoprofen, penicilamina, mercaptopropionilglicina. La copil au fost raportate unele cazuri asociate cu penicilamina folosită în tratamentul cistinuriei, bolii Wilson şi artritei reumatoide. În general, nu este o relaţie între doză sau durata terapiei şi, în general, proteinuria dispare odată cu întreruperea tratamentului care a indus-o. Au mai fost semnalate cazuri şi după expunerea la formaldehidă.

## Glomerulopatia membranoasă asociată cu tumori

Asocierea GM cu malignităţi la adult a fost semnalată în cazuri de : carcinom bronhogenic, carcinom gastric, adenocarcinom de colon. La copii au fost raportate doar câteva cazuri care au intrat în remisiune după rezecţia tumorală.

## Glomerulopatia asociată cu alte afecţiuni

În afară de LES mai există şi alte afecţiuni imune sau autoimune asociate cu GM. Astfel, au fost raportate cazuri de enteropatie, boală Crohn, pemfigus, scleroză multiplă, purpură trombocitopenică imună, sarcoidoză.

O entitate distinctă, care a fost recunoscută, o reprezintă asocierea : anticorpii anti membrană bazală tubulară, nefrită tubulo-interstiţială, sindrom Fancony şi GM. Cu excepţia unui singur pacient. Toţi copii raportaţi cu această afecţiune au fost băieţi, cu o singură excepţie.

În tabelul nr. 1 mai sunt prezentate şi alte afecţiuni ce asociază GM.

## Bibliografie


1. Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, *Pediatric Nephrology* Vth Edition, Lippincott, Williams and Wilkins, 2004.
2. Kher KK, Makker SP, Glomerular diseses in *Clinical Pediatric Nephrology*, McGraw-Hill Inc, 1992, 175-277.
3. Lee B, Cho H, Kang H, Ha H, Cheong H, Moon K, Lim I, Choi Y : Idiopathic membranous nephropathy in children. *Pediatr Nephrol* 2006, 21 : 1707-1715.
4. Troyanov S, Roasio L, Pandes M, Herzenberg AM, Cattran DC : Renal pathology in idiopathic membranous nephropathy : A new perspective. *Kidney Int* 2006, 69 : 1641-1648.
5. Marx BE, Marx M, Prediction in idiopathic membranous nephropathy, *Kidney Int* 1999 ; 56 : 666-673.

Capitolul 10

# INFECȚIA TRACTULUI URINAR

O. Brumariu, Mihaela Munteanu

## Definiții

- *Infecția tractului urinar* (ITU) reprezintă infectarea căilor urinare cu posibilitatea procesului infecțios de a se extinde și la parenchimul renal.
- *Bacteriuria semnificativă* se definește ca existența în urocultură a peste $10^5$ colonii bacteriene, în cultură pură.
- *ITU simptomatică* asociază bacteriuria semnificativă cu simptome ca disuria, micțiunile imperioase, eventual febră și lombalgii.

După sediu deosebim două tipuri principale de infecție urinară simptomatică:

- *Cistita acută* (ITU joasă), în care inflamația mucoasei vezicii urinare determină disurie, polachiurie, micțiuni imperioase. Febra lipsește în infecția urinară joasă.
- *Pielonefrita acută* reprezintă infecția bacteriană a parenchimului renal caracterizată prin febră, lombalgii, vărsături și alte semne de infecție sistemică.

*Bacteriuria asimptomatică* – depistată prin investigații screening și caracterizată prin bacteriurie semnificativă. Se întâlnește la copilul aparent sănătos, mai ales la fetițele de vârstă școlară.

*ITU recurentă* se discută în cazul episoadelor frecvente de infecție urinară simptomatică, cu intervale asimptomatice. Pot fi cauzate de diferiți germeni sau de serotipuri diferite ale aceluiași germene și nu reflectă o insuficiență în eradicarea infecției.

*Recăderea infecției urinare* se definește ca persistența în tractul urinar a aceleiași specii bacteriene, în ciuda tratamentului antibiotic adecvat. Recăderea este asociată adesea cu anomalii anatomice ale tractului urinar ori litiază renală.

## Epidemiologie

Infecţia urinară se întâlneşte în proporţie de 3-5 % la fete şi 1 % la băieţi cumulat pe toate vârstele. Episoadele febrile sunt şi ele mai frecvente la sexul feminin (6,5 % faţă de 3,3 % la băieţi).

Băieţii sunt afectaţi mai precoce decât fetele (0,33 ani faţă de 0,48 ani), dar fetele care vor prezenta ITU recurente sunt afectate mai precoce decât cele cu infecţii ocazionale (0,40 ani faţă de 0,52 ani).

Rata recurenţelor este şi ea mai crescută la sexul feminin (40 % faţă de 32%), după primul episod 60-80% din fete prezintă recurenţă în 18 luni.

La nou născut şi la sugarul mai mic de 3 luni predomină sexul masculin, la toate celelalte vârste predominând sexul feminin.

Bacteriuria asimptomatică este mai frecventă la fete de vârsta şcolară, dar se poate întâlni şi la preşcolari şi sugari. Decelarea ei este excepţională la băieţi.

## Etiologie

75-90 % dintre toate infecţiile urinare şi bacteriuriile asimptomatice sunt generate de Escherichia coli, restul de Klebsiella, Proteus, Staphylococcus saprophyticus, Pseudomonas aeruginosae, mai rar virusuri (adenovirusuri).

Virulenţa E.coli este condiţionată de următorii factori :

- prezenţa P fimbriilor – adezine
- aderenţa la uroepiteliu : tipul II manoză – rezistent este implicat în pielonefrite
- prezenţa receptorilor glicolipidici pe peretele uroepiteliului
- structura antigenică O şi K ce limitează numărul serotipurilor generatoare de ITU înalte

## Patogenie

Există o interacţiune între factori ce ţin de gazdă şi cei ce ţin de microorganismul patogen. Infectarea tractului urinar se poate produce pe cale :

- *hematogenă*, frecventă la vârsta de nou născut, dar neobişnuită după această vârstă. La copilul mare poate surveni atunci când sunt implicate microorganisme foarte virulente : S.aureus, P.aeruginosa, Serratia, M. Tuberculosis

– *ascendentă* (colonizare retrogradă, pornind de la orificiul uretral), germenii implicaţi fiind serotipuri cu virulenţa uropatogenică deosebită E.coli provenite din flora colică. Colonizarea căilor urinare este frecvent favorizată de uropatiile obstructive ori malformative.

## Factorii dependenţi de gazdă

– *Anomalii anatomice*: în mod fiziologic aderenţa şi proliferarea germenilor pe căile urinare este prevenită de procesul de spălare din timpul micţiunii (mecanism de apărare locală). Anomaliile aparatului urinar pot interfera cu mecanismele de apărare locală ducand la creşterea riscului de infecţie. Dintre pacienţi cu ITU 40-50% au malformatii detectabile radiologic, 30% dintre aceştia prezentând reflux vezico-ureteral. Alte malformaţii mai rare sunt reprezentate de obstrucţia căilor urinare la diferite niveluri, prezenţa diverticulilor vezicali sau a ureterocelului. Litiaza urinară predispune la stază şi infecţie si, de asemenea, prezenţa de corpi străini (catetere, sonde) facilitează infecţia nosocomială.

– *Aderenţa uroepitelială*: la pacienţii cu ITU recidivante, fără substrat malformativ, celulele uroepiteliale prezintă o densitate crescută de receptori pe suprafaţa lor, condiţionând persistenţa şi proliferarea germenilor. Mecanismele de aderenţă sunt neclare. Atunci când unele antigene de grup sanguin sunt prezente pe celulele uroepiteliale şi secretate la suprafaţa celulară (indivizi „secretori") apar rar infecţii urinare, probabil prin inhibarea aderenţei de receptori. Un rol similar este atribuit şi deficitului local de IgA secretorii şi lizozim.

– *Factori bacterieni*: aceştia determină virulenţa microorganismului infectat, care de la un anumit punct critic al multiplicării este capabil de a ascensiona din regiunea periuretrală. Membrana externă bacteriană este formată din proteine, lipide, lipopolizaharide. *Endotoxina bacteriană* (AgO) cu structură lipopolizaharidică este responsabilă de reacţia sistemică (febră, stare de şoc) şi determină răspunsul organismului prin anticorpi de tip IgG şi IgM. Capsula bacteriană e alcătuită din lipopolizaharide acide (*antigen K*). Aderenţa E.coli la uroepiteliu – esenţială pentru persistenţa în tractul urinar – este un fenomen mediat de receptori şi proteine (adenozina) aflate în apendicii filiformi de suprafaţă – *pili sau fimbrii*. Pielonefrita este provocată de serotipurile de E.coli care aglutinează hematiile de om, hemaglutinare neinhibată de manoză. Aceste fimbrii sunt denumite *P-fimbriae*, iar prezenţa lor pe suprafaţa E.coli reprezintă un marker de virulenţă bacteriană. Virulenţa E.coli este semnată şi de asocierea altor factori bacterieni ca producerea de *hemolizină* şi producerea de *aerobactină*.

În fig. nr. 1 este prezentat schematic mecanismul patogenic de producere a ITU.

Flora intestinală
↓
Selectarea serotipurilor uropatogene
↓
Colonizarea perineală şi uretrală anterioară
(colonizare vaginală)
↓
Mucoasă normală, bariere de apărare
Virulenţa bacteriană →↓← Factori care ţin de gazdă
(aderenţa uroepitelială)
CISTITE
↓
- RVU
- obstrucţia tractului urinar
- cateterisme
↓
PIELONEFRITA ACUTĂ
Cicatrice renală ← → Sepsis

Fig. 1. Mecanismului patogenic în ITU

## Factori favorizanţi ai recidivei

- *Vârsta* **primul an de viaţă**, colonizarea periuretrală, renunţarea la alimentaţia la sân, imaturitatea sistemului imun
- *Factori genetici* explică mecanismele de aderenţă bacteriană. Prezenţa E coli cu fimbrii tip I şi II condiţionează cito-aderenţa şi lipsa inhibiţiei de către manoză. Prezenţa receptorilor glicosfingolipidici pe celulele uroepiteliale condiţionează aderenţa 76-94 % tulpinilor E.Coli cu P fimbriae (76-94 %) ducând la episoade pielonefritice.
- *Deficienţe în sistemul imun*: IgG sunt scăzute între 1-3 luni, iar IgA secretorii sunt absente sau aproape absente. Alimentaţia naturală este protectivă faţă de infecţia urinară prin oligozaharidele din laptele matern, ce inhibă aderenţa E.Coli patogen la uroepiteliu
- *Anomalii anatomice şi genitourinare :* refluxul vezico-ureteral, vezica neurogenă, vezica instabilă

## Patogenia cicatricii renale

Refluxul intrarenal al bacteriei duce la eliberarea de endotoxină, ce determină chemotactism pe granulocite şi fagocitoza bacteriei cu eliberare de radicali liberi de

oxigen, ce produc leziunea celulei tubulare, inflamaţie interstiţială, microabcese şi în final cicatricea renală.

Cicatricile renale sunt factori de risc pentru hipertensiune arterială şi pentru progresia cicatricilor renale – „cicatricile nasc noi cicatrici"- putându-se ajunge până la insuficienţa renală terminală.

Riscul pentru apariţia cicatricilor renale ţine de vârstă – sub 5 ani (primii 2 ani mai ales), dar nici copilul peste 5 ani nu e lipsit de risc, dar acest risc este mai mic. Febra este şi ea coroborată cu riscul pentru cicatrici, mai ales atunci când se prelungeşte peste 24 de ore. Întârzierea tratamentului peste 48-72 ore creşte şansa producerii cicatricii renale. S-a stabilit însă că nu există deosebiri semnificative între cicatricile formate în primele 2 zile şi cele găsite în ziua a 5-a. Nivelul ridicat al CRP şi existenţa RVU sunt, de asemenea, factori asociaţi cu risc mare pentru cicatrici.

## Manifestări clinice

- *Perioada neonatală* prezintă simptome nespecifice ca scădere în greutate, vărsături, instabilitate termică, meteorism, dificultăţi de alimentare, icter (25%). Poate surveni şi sepsis-ul, cu hemoculturi pozitive.
- *Perioada de sugar* prezintă febră de tip septic, refuzul alimentaţiei, iritabilitate, vărsături, diaree, meteorism, icter.
- *Copiii preşcolari şi şcolari* prezintă un tablou mai specific cu semne de cistită (disurie, polachiurie, micţiuni imperioase), enurezis nocturn sau diurn, dureri lombare sau în flancuri (sugerează pielonefrita), febră, hematurie macroscopică, HTA (nu este obişnuită), IRA este extrem de rar raportată în asociere cu pielonefrita acută. Unele infecţii cu Proteus generează litiază (scindează ureea urinară în amoniu şi $CO_2$, determinand alcalinizarea urinei cu precipitarea sarurilor şi formare de calculi).
- O formă particulară de manifestare a infectiei urinare este sindromul febril prelungit.

## Diagnostic de laborator

Obiectivele sunt: confirmarea diagnosticului, identificarea malformaţiilor, localizarea sediului infecţiei.

## A. Analiza urinii

- *Examenul sumar de urină* – leucocituria/piuria (> 10 leucocite/câmp în sedimentul urinar centrifugat sau > 250 leucocite/mm³ în urina necentrifugată) sunt considerate sugestive pentru ITU)., Există situaţii de leucociturie, situaţii de leucociturie fără ITU : deshidratare, vaginite, iritaţii ureterale, meatale (litiază renală), acidoză tubulară, nefrite interstiţiale, GN, polichistoza renală. Densitatea urinară poate fi scăzută în pielonefritele cronice. Proteinuria se regăseşte în cantităţi mici, iar hematuria microscopică apare frecvent (uneori şi macroscopică).
- *Teste screening* : testul nitriţilor (test Greiss) surprinde transformarea nitraţilor urinari în nitriţi de către nitrat-reductaza bacteriană. Poate da rezultate fals negative în caz de poliurie, sau când bacteriile nu produc nitrat-reductază.
- *Urocultura* corectă presupune recoltare din jetul mijlociu urinar în recipiente sterile, fie prin cateterism ori prin puncţie suprapubiană la nou născuţi. Criteriul standard de diagnostic este de peste $10^5$ colonii bacteriene pe ml de urină. Valori mai mici se admit când : pacientul a primit antibiotic, prezintă poliurie, în caz de uropatie obstructivă unilaterală sau când recoltarea s-a făcut prin puncţie suprapubiană.

## Examene de sânge

- Hemoleucograma poate prezenta leucociturie sau o formulă leucocitară deviată la stânga.
- Reactanţi de fază acută pozitivi în pielonefrită.
- Hemoculturi pozitive (uneori).

## Evaluare imagistică

Are ca scop descoperirea unor malformaţii, descoperirea de cicatrici renale (semn de cronicitate) şi evaluarea funcţiei renale. Se consideră obligatorie investigarea imagistică pentru următoarele categorii de pacienţi :

- toţi copiii sub 5 ani cu ITU
- nou născuţii cu ITU
- toţi băieţii cu ITU, indiferent de vârstă
- toate cazurile de ITU recurentă

Explorările imagistice cele mai utilizate sunt :

- *Ultrasonografia* : noninvazivă, relevă dimensiunile renale, modificările sistemului pieolocaliceal, litiaza și se poate practica indiferent de starea bolnavului ori de funcția renală .
- *Urografia intravenoasă (UIV)* precizează dimensiunile renale, funcționalitatea renală, morfologia sistemului pielocaliceal, uneori prezența cicatricilor renale ori a litiazei. Nu poate fi utilizată în IRA datorită toxicității potențiale a substanțelor de contrast.
- *Uretrocistografia micțională retrogradă* este metoda cea mai uzuală de diagnostic al RVU. Se practică obligatoriu după minim 3 săptămâni de la sterilizarea uroculturii .
- *Explorarea radioizotopică*
  DTPA – $Tc^{99}$ oferă date despre funcția renală (nefrograma izotopică)
  DMSA – $Tc^{99}$ evidențiază cicatricile renale (se leagă de celula epitelială renală, zonele afixatoare reprezentând cicatrici)

### Algoritmul de investigații imagistice

- Echografia
- Uretrocistografia
- UIV – cu utilizare limitată la cazurile de hidronefroză în absența RVU, RVU la uretrocistografie, litiază renală
- Explorarea radioizotopică cu DMSA și DTPA – $Tc^{99}$ la bolnavii cu risc pentru substanțele iodate, ori când există suspiciune de cicatrici renale.

## Strategii de diagnostic și tratament în infecția urinară

Diagnosticarea și tratamentul copiilor cu ITU înaltă trebuie să urmeze următoarele reguli fixate de Societatea Americană de Pediatrie :

- O febră inexplicabilă ce apare la un copil cu vârsta țintă (0-2ani) trebuie să fie considerată a fi produsă de ITU.
- La sugarii cu vârstă țintă și febră inexplicabilă trebuie evaluat cu grijă sindromul toxic și de deshidratare. Dacă tabloul clinic solicită antibiotice este necesar ca înainte de tratament să se recolteze urocultură pe cale invazivă prin aspirat suprapubian (ASP) – gold standard, sondaj transuretral (STU), care are sensibilitate 95 % și specificitate 99 %. În acest tip de situații metodele convenționale de diagnostic bacteriologic întârzie diagnosticul (copilul micționează cu întârziere ! ).

- Un copil cu vârsta ţintă cu febră inexplicabilă, dar fără simptomatologie severă care să reclame antibioterapia de urgenţă permite 2 opţiuni :
  - obţinerea unei uroculturi prin puncţie suprapubiană/cateterism (ASP/STU) .
  - obţinerea uroculturii prin mijloace convenţionale (urocultură cantitativă).

  Dacă în urocultura obţinută prin ASP/ STU se decelează un număr mic de germeni, urocultura se consideră pozitivă. Dacă rezultatul nu e sugestiv pentru ITU, bolnavul e urmărit clinic, fără iniţierea antibioterapiei şi se completează diagnosticul.
- Diagnosticul reclamă urocultura cantitativă (gold standard) > 100 000 UFC/ ml. Semnificaţia uroculturii este influenţată de caracterul patogen sau nepatogen al speciei izolate. Stafiloccocul coagulazo-negativ, Corinebacterium, Lactobacillus nu sunt relevante, putând fi consecinţele unei contaminări a probei de urină.

  Se poate afirma că în diagnosticul ITU la copil este important să se facă corelaţia bacteriuriei cu leucocituria, cu contextul clinic şi cel biologic, care cumulate cresc şansa unui diagnostic corect. Suplimentarea numărului de uroculturi creşte şansa diagnosticului pozitiv, iar efectuarea examenului bacteriologic trebuie să fie corectă şi completă. Erorile de diagnostic se pot produce în cazurile fals pozitive sau fals negative (vezi metode de diagnostic). Cazurile fals negative pot fi subdiagnosticate şi netratate, spre deosebire de cazurile fals pozitive, care pot fi tratate în exces prin supradiagnosticare.
- Un copil cu vârsta ţintă care prezintă sindrom toxic, este deshidratat şi incapabil să se alimenteze oral necesită :
  - Spitalizare obligatorie
  - Antibioterapie parenterală până la ameliorarea stării clinice
  - Dacă funcţia renală e compromisă se contraindică antibioticele nefrotoxice
  - Ulterior antibioterapia se continuă oral până la 7- 14 zile

  Antibiotice mai frecvent utilizate parenteral :

  - Ceftriaxona 75mg/ kgc/ zi, 1 priză/ zi
  - Cefotaxime 159mg/ kgc/ zi, 4 prize/ zi
  - Ceftazidime 150mg/ kgc/ zi, 4 prize/ zi
  - Cefazolin 50mg/ kgc/ zi, 3 prize/ zi
  - Ampicilina 100mg/kgc/ zi, 4 prize/ zi
  - Tobramicina5mg/ kgc/ zi, 3 prize/ zi

  În mod cu totul excepţional, se pot utiliza aminoglicozidele : Netilmicina 5mg/kg/ zi, priză unică.

  Administrarea antibioticelor oral sau parenteral este condiţionată de starea clinică a bolnavului. Prezenţa sindromului septic şi /sau a deshidratării impune începerea tratamentului în spital.
- La copilul cu vârsta ţintă ce nu pare bonav, dar la care urocultura confirmă prezenţa ITU, se începe terapia oral. Tratamentul include ampicilina, ampiciline

regenerate (amoxicilină, amoxiclav), cefalosporine de generatia a II – a (Cefaclor, Cefuroxim)

- Copilul cu vârsta ţintă care nu a prezentat răspuns clinic în doua zile de antibiotice trebuie reevaluat clinic, biochimic şi bacteriologic.
  Dacă rezoluţia clinică s-a produs nu este nevoie de reevaluare bacteriologică, iar tratamentul durează 7- 14 zile.
- Dacă după 7- 14 zile se obţine sterilizarea urinilor, copilul cu vârsta ţintă va primi ulterior tratament de întreţinere cu antibiotice (Cefaclor 1/3 doză de atac) până la completarea studiilor imagistice :
  - echografie renală
  - după minimum 7 zile de la sterilizare se poate practica uretrocistografia
  - studii radionucleare – au doză mică de iradiere şi se utilizează în urmărirea cazurilor pentru a detecta cicatricile renale acute sau cronice
- În cazul de diagnosticării malformaţiilor tractului urinar sau a ITU recidivante se indică tratament de întreţinere continuu, cu doze reduse (vezi prevenirea recurenţelor).
- Durata antibioterapiei, definită ca intervalul de timp necesar diminuării riscului recurenţei PN şi a formării cicatricilor renale profilactice, este neclară. Smellie 1978, pe un lot randomizat remarcă recurenţă la 32% cazuri faţă de 64% în lotul de control (12 luni după întreruperea profilaxiei).
  La copil riscul recurenţei e mare, astfel încât întreruperea profilaxiei e dificilă. S-a dovedit că riscul apariţiei cicatricilor renale descreşte cu vârsta, vulnerabilitatea maximă a rinichiului la afectaţi fiind până la 6 ani. Susceptibilitatea rinichiului la infecţie este mai mare sub vârsta de 6 ani şi descreşte ulterior, fără a dispărea complet.
  Un copil cu RVU care nu s-a infectat până la 6 ani datorită profilaxiei, va depăşi acest risc major de a produce cicatrici renale. Cu toate acestea, dacă RVU se menţine, posibilitatea de a se infecta rămâne, ca şi producerea de cicatrici, perioada de risc fiind doar amânată.

## Bacteriuria asimptomatică

⇒ NU tt (se pot selecta tulp rez)

Cei mai mulţi autori opiniază pentru abţinerea de la tratament, acesta putând duce la selecţie de germeni virulenţi, care să determine infecţie simptomatică. S-a dovedit că 40-50% din cazuri se sterilizează fără tratament. Nu se semnalează alterări ale funcţiei renale.

În fig. 2 este figurată, schematic, atitudinea diagnostică şi terapeutică în infecţia urinară la copil.

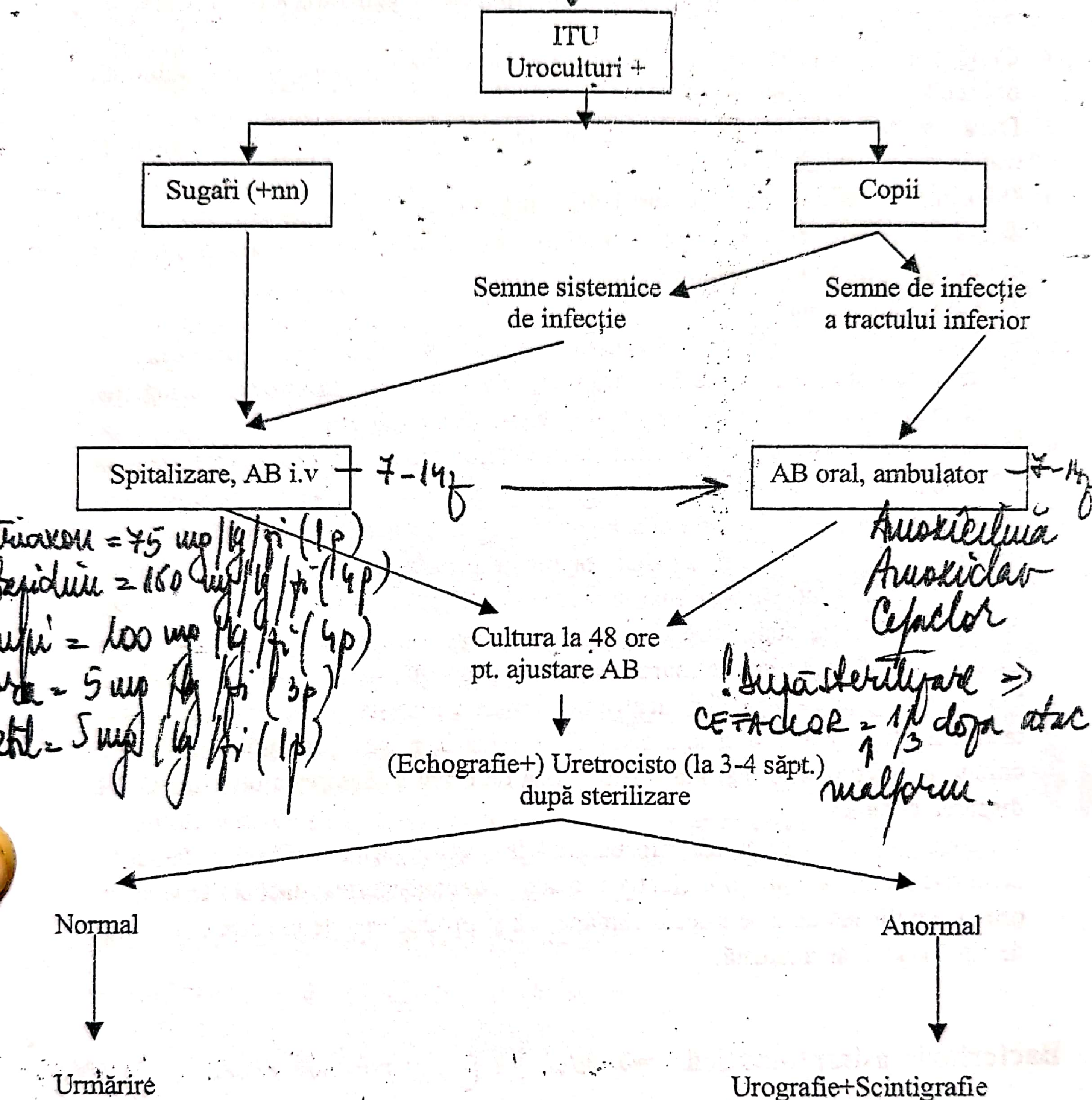



**Fig. nr. 2.** Atitudinea diagnostică şi terapeutică în ITU la copil

## Prognostic

În general, prognosticul infecţiilor urinare acute este bun. Excepţie fac cazurile cu malformaţii obstructive, RVU, sau asociate cu vezică neurogenă, diagnosticate tardiv, după mai multe recurenţe ale infecţiei urinare. În aceste situaţii există risc de

recurență, cu apariția de cicatrici cu retracția parenchimului renal, ireversibile și evoluție spre pielonefrită cronică. Pielonefrita cronică este una din cauzele cele mai frecvente de insuficiență renală terminală la copil.

## Bibliografie


1. Nelson JD. 1996-1997 *Pocket Book of Pediatric Antimicrobial Therapy*. 12th ed. Williams and Wilkins ; 1996.
2. Panaretto K, Craig J, Knight J, et al. Risk factors for recurrent urinary tract infection in preschool children. *J Paediatr Child Health*. Oct 1999 ; 35(5) : 454-9.
3. Hoberman A, Charron M, Hickey RW, et al. Imaging studies after a first febrile urinary tract infection in young children. *N Engl J Med*. 2003 ; 348 : 195-202.
4. Jahnukainen T, Chen M, Celsi G. Mechanisms of renal damage owing to infection. *Pediatr Nephrol*. 2005 ; 20 : 1043-53.
5. Schoen EJ. Circumcision for preventing urinary tract infections in boys : North American view. Arch Dis Child. 2005 ; 90 : 772-3.
6. Bloomfield P, Hodson EM, Craig JC. Antibiotics for acute pyelonephritis in children. Cochrane Database Syst Rev. 2005 ; (1) : CD003772.
7. Downs SM. Technical report : urinary tract infections in febrile infants and young children. The Urinary Tract Subcommittee of the American Academy of Pediatrics Committee on Quality Improvement. Pediatrics. 1999 ; 103(4) : e54.
8. Hoberman A, Chao HP, Keller DM, et al. Prevalence of urinary tract infection in febrile infants. *J Pediatr*. 1993 ; 123(1) : 17-23.

Capitolul 11

# REFLUXUL VEZICO-URETERAL

O. Brumariu, R. Russu

Refluxul vezico-ureteral (RVU) reprezintă fluxul retrograd anormal al urinii din vezică spre tractul urinar superior. În practica clinică, termenul de RVU descrie o anomalie primară frecventă în copilărie asociată cu infecţii de tract urinar (ITU) şi posibile cicatrici renale sau "nefropatie de reflux".

Incidenţa RVU în populaţia generală este de 1%. La pacienţi cu ITU, incidenţa globală a RVU este însă mult mai mare, variind între 29-50%. Înaintea vârstei de 1 an raportul pe sexe este aproape egal, în schimb după această vârstă, RVU este de 4 ori mai frecvent la fete.

## Etiopatogenie, clasificare

În mod normal ureterul terminal penetrează oblic peretele vezical după care descrie un traiect submucos înaintea deschiderii în vezică la nivelul meatului ureteral. În timpul umplerii vezicale lumenul ureterului este turtit între mucoasa vezicală şi planul ferm al detrusorului creând în acest fel un mecanism de valvă ce previne refluxul. Pacienţii cu RVU prezintă o alterare a mecanismului de valvă al joncţiunii uretero-vezicale.

Refluxul poate fi primar sau secundar.

RVU primar este definit printr-o anomalie intrinsecă a joncţiunii uretero-vezicale explicată prin tulburările de dezvoltare ale mugurelui ureteral din timpul organogenezei. Modificarea anatomică principală o constituie existenţa unui traiect ureteral submucos scurt. RVU primar este cea mai frecventă anomalie moştenită a tractului uro-genital. După Noe, RVU are o transmitere autosomal dominantă cu penetranţă incompletă şi expresivitate variabilă.

RVU secundar apare în afecţiuni ale tractului urinar inferior caracterizate prin obstrucţii anatomice sau funcţionale ale evacuării vezicale. Aceste obstrucţii ce întreţin o presiune intravezicală constant crescută determină modificări ale peretelui vezical, cu lezarea secundară a mecanismului de valvă al joncţiunii uretero-vezicale.

Cea mai frecventă cauză anatomică este valva de uretră posterioară asociată cu reflux la aproximativ 50% din băieţii afectaţi. Vezica neurogenă cu complianţă redusă, disinergie sfincter-detrusor şi golire incompletă, întreţine o presiune intravezicală persistent crescută ce alterează mecanismul de valvă al joncţiunii uretero-vezicale, iniţial normal.

Conturarea recentă în nefro-urologia pediatrică a disfuncţiilor micţionale funcţionale non-neurogene (instabilitate vezicală, vezică leneşă) demonstrate a se asocia frecvent cu RVU, a făcut ca distincţia reflux primar-reflux secundar să nu mai fie atât de tranşantă în prezent. Unii autori susţin că aceste refluxuri sunt secundare, dobândite. În general, se consideră însă că tulburările funcţionale vezicale non-neurogene, cu excepţia formei severe de dissinergie vezico-sfincteriană (sindromul Hinman), se integrează în cadrul complex al refluxului primar.

Principala semnificaţie clinică a refluxului este dată de asocierea sa cu infecţiile de tract urinar şi mai ales de posibilele consecinţe pe termen lung date de nefropatia asociată unora dintre cazuri.

## Nefropatia de reflux

Refluxul predispune la infecţia parenchimului renal prin facilitarea transportului bacteriilor din vezică spre tractul urinar superior. Reacţia inflamatorie datorată infecţiei pielonefritice poate conduce la formarea de cicatrici.

Termenul de „nefropatie de reflux" a fost propus de Bailey în 1973 şi descrie leziunile parenchimatoase renale secundare unui RVU asociat sau nu cu infecţii urinare. Aceste termen a înlocuit vechea terminologie de „pielonefrită cronică atrofică"(care sugera în mod fals existenţa unei infecţii latente continue), datorită consensului că refluxul este condiţia esenţială apariţiei de cicatrici renale în absenţa obstrucţiei. Studii clinice recente au raportat însă cicatrici renale apărute după pielonefrite în absenţa refluxului demonstrat. Autorii acestora au subliniat rolul factorilor de virulenţă bacteriană. De asemenea, odată cu apariţia diagnosticului prenatal al RVU, au fost descrise leziuni cicatriceale la sugari înaintea prezenţei unei ITU, aceste cazuri conturând o displazie renală asociată refluxului .

Deşi majoritatea cicatricilor nu au o expresie clinică, rămânând doar o descoperire radiologică, în anumite cazuri progresia nefropatiei de reflux poate conduce la HTA şi insuficienţa renală cronică.

HTA apare la aproximativ 20% din copiii cu nefropatie de reflux. Sistemul renină-angiotensină este probabil mecanismul principal implicat în HTA din nefropatia de reflux, declanşat de ischemia secundară leziunilor arteriale din zonele cicatriceale.

Insuficienţa renală cronică secundară RVU a fost raportată la 5-10% din pacienţii cu insuficienţă renală terminală incluşi în program de dializă sau transplant,

cu un procent chiar mai mare pentru pacienţii sub 16 ani. Marea majoritate a pacienţilor cu nefropatie de reflux şi insuficienţă renală terminală prezintă glomeruloscleroză segmentala şi focală, aproape întotdeauna asociată cu proteinurie. Patogeneza proteinuriei şi a glomerulosclerozei la pacienţii cu nefropatie de reflux şi insuficienţă renală progresivă este controversată. Au fost propuse mai multe mecanisme : injuria imunologică, alterările vasculare şi hipertensiunea precum şi alterările adaptative hemodinamice care conduc la hiperfiltrare glomerulară.

## Manifestări clinice

RVU este asimptomatic. Majoritatea cazurilor sunt diagnosticate prin investigarea radiologică a copiilor cu infecţie de tract urinar. Când RVU a rămas nedetectat şi au apărut cicatricile renale, copiii se pot prezenta cu semne ale nefropatiei de reflux : hipertensiune arterială, proteinurie, insuficienţă renală cronică.

În ultimii ani ecografia fetală s-a impus ca o metodă eficientă de screening pentru depistarea malformaţiilor congenitale. La aproape 1% din nou-născuţii vii este depistată antenatal o anomalie congenitală a sistemului genito-urinar, cea mai frecventă fiind hidronefroza. Dintre aceste cazuri, până la o treime sunt diagnosticate postnatal cu RVU. Întrucât la evaluarea postnatală ecografia este citată a fi normală la 25% din pacienţii la care cistografia a identificat reflux, se recomandă practicarea cistografiei indiferent de rezultatul ecografiei postnatale.

Evaluarea promptă a pacienţilor cu ITU rămâne esenţială datorită prevalenţei ridicate a RVU în rândul copiilor cu infecţie urinară. Cicatricea renală poate apare chiar după o singură pielonefrită, acest risc fiind mai mare sub vârsta de 3 ani, dar recidiva infecţiei creşte riscul cicatricilor progresive. Treizeci la sută dintre pacienţii cu reflux prezintă deja cicatrici la momentul diagnosticului, probabil datorită infecţiilor urinare anterioare nediagnosticate. De aceea se impune evaluarea promptă a copilului mic după prima infecţie documentată.

Se recomandă investigarea radiologică după primul episod de ITU la copilul sub 5 ani şi în cazul recidivei infecţiei chiar şi după această vârstă. Indicaţia se extinde la copilul cu ITU febrilă şi la băieţi, indiferent de vârstă.

## Diagnostic imagistic

Cistografia micţională radiologică este o explorare dinamică care detectează prezenţa RVU, apreciază anatomia joncţiunii uretero-vezicale, gradul refluxului şi capacitea vezicală. Potrivit Grupului Internaţional de Studiu al Refluxului se disting 5 grade de severitate :

- gradul I – reflux în ureterul inferior şi mijlociu
- gradul II – reflux într-un bazinet de dimensiuni normale
- gradul III – reflux cu dilatare uşoară-moderată a ureterului şi bazinetului (fig.1)
- gradul IV– reflux în ureter şi bazinet cu dilatare marcată, cu aplatizare sau doar uşoară bombare a calicelor
- gradul V – reflux masiv într-un ureter mult dilatat şi tortuos, cu bazinet şi calice mult dilatate şi bombate (fig.2)

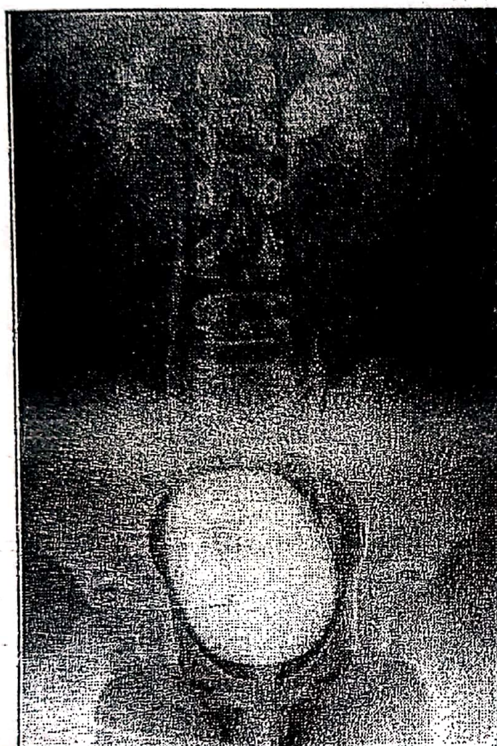


**Fig. 1.** RVU gradul III bilateral
(M.I., 2 ani, sex F – colecţie personală)



**Fig. 2.** RVU gradul V
(C.M., 7 luni, sex M – colecţie personală)

Unii autori consideră că sensibilitatea cistografiei poate fi îmbunătăţită prin umpleri repetate ale vezicii. Uretrocistografia ciclică este însă mai invazivă, necesită iradiere suplimentară şi este indicată doar la pacienţi cu suspiciune majoră de reflux ce nu a fost identificat pe prima secvenţă.

Cistografia radioizotopică prezintă o serie de avantaje. Iradierea este mai mică şi întrucât tractul urinar este monitorizat continuu în timpul umplerii, micţiunii şi post-micţional fără o creştere a nivelului de iradiere, este posibilă surprinderea refluxurilor intermitente. Pe de altă parte însă, această metodă are o rezoluţie anatomică mai slabă, nu permite evaluarea uretrei, iar acurateţea gradării refluxului este mai redusă. Cistografia izotopică este rezervată studiilor de urmărire a evoluţiei, în formele de diagnostic dificil (suspiciunea de reflux intermitent) şi în screening-ul fratriilor pacienţilor cu reflux.

Scintigrafia renală cu DMSA este metoda de referinţă pentru detectarea nefropatiei de reflux. Cicatricile apar ca arii focale de diminuare a captării radiotrasorului la nivelul cortexului renal, îndeosebi la nivelul polilor, cu deformarea conturului renal.

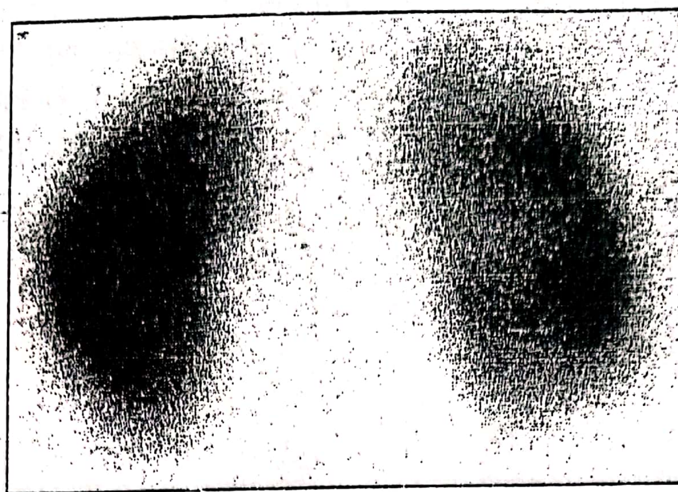


Fig. 3. Scintigrafie renala cu DMSA-cicatrici polare rinichi drept drept

În concluzie evaluarea imagistică a pacientului cu infecţie urinară trebuie să înceapă cu ecografia, care oferă o apreciere foarte bună a morfologiei aparatului urinar (parenchim renal si căi excretorii) şi permite diagnosticul uropatiilor obstructive, al dilataţiilor caliceale, bazinetale şi ureterale. Din a 7-a zi de la iniţierea tratamentului ITU se poate practica uretrocistografia radiologică. Dacă ambele investigaţii sunt normale, în general nu se mai continuă cu alte studii. Dacă cistografia pune în evidenţă refluxul, căutarea unei nefropatii de reflux se face prin scintigrafie cu DMSA. Examinarea trebuie efectuată la mai mult de 4-6 luni de la ultimul episod de pielonefrită acută, pentru a nu confunda leziunile parenchimatoase acute, cu cele cicatriceale. În cazul când aceasta nu este posibilă tehnic, se poate efectua urografia intravenoasă. Este posibil în viitor ca cistografia ultrasonografică să ocupe un loc în această strategie.

## Tratament

Dacă în urmă cu 40 de ani aproape toate refluxurile erau operate, indicaţiile chirurgiei s-au restrâns în prezent, lăsând loc atitudinii medicale, conservatoare.

RVU primar nu este în mod necesar dăunător tuturor pacienţilor doar pentru că el există. În plus, cele mai multe refluxuri se remit spontan prin alungirea tunelului submucos ce apare odată cu creşterea vezicii şi a muşchilor longitudinali ai ureterului. În schimb, RVU reprezintă principalul factor de risc al gazdei pentru pielonefrită şi cicatrici renale câştigate.

Principalul obiectiv al tratamentului în RVU constă în prevenirea ITU şi a cicatricilor renale.

Tratamentul medical se bazează pe ipoteza că RVU primar neinfectat nu produce noi leziuni renale şi că multe refluxuri se remit spontan. Studiile clinice care au

comparat tratamentul chirurgical cu cel medical la pacienţi cu RVU de grade III, IV au arătat că incidenţa totală a ITU a fost egală între cele două grupuri (38 % şi 39 %).

Se utilizează profilaxia antibiotică continuă (pentru menţinerea sterilităţii urinii, în scopul prevenirii recurenţelor ITU) cu doze de un sfert- o treime din doza terapeutică standard, administrate seara la culcare. Se preferă preparatele care determină rezistenţa minimă a florei fecale (cefaclor, biseptol sau nitrofurantoin). Alegerea antibioticului pentru profilaxie trebuie să ţină cont şi de variaţiile rezistenţei germenilor uropatogeni dintr-o anumită arie geografică. Astfel, în serviciul nostru am întâlnit frecvent infecţii urinare cu uropatogeni rezistenţi la Biseptol, limitând utilizarea acestui medicament în general foarte eficient. Utilizarea ceclorului în doză de 5-7 mg/kg s-a dovedit o opţiune eficientă şi bine tolerată. Efectele secundare sunt rare pentru dozele mici din profilaxie.

La pacienţii cu disfuncţii micţionale se utilizează anticolinergice (driptane 5 mg x 2-3 / zi), instituirea unui program de micţiune regulate (de 5-6 ori pe zi), micţiuni în 2 timpi, combaterea constipaţiei.

Pentru monitorizarea evoluţiei se recomandă practicarea uroculturilor de control periodic şi obligatoriu în caz de febră neexplicată sau apariţia de simptome urinare. Sunt necesare cistografii seriate până la constatarea remisiunii refluxului precum şi măsurarea tensiunii arteriale, taliei, greutăţii, proteinuriei şi creatininei serice. Practicarea unei scintigrafii cu acid dimercaptosuccinic (DMSA) se recomandă la diagnostic, pentru detectarea cicatricilor preexistente şi se repetă anual.

Clasic, profilaxia antibiotică se efectuează până la înregistrarea remisiunii refluxului. Unii autori propun întreruperea profilaxiei după vârsta de 6-7 ani la copiii cu RVU uşor sau moderat, care nu au avut recăderi ITU şi au un comportament micţional şi al defecaţiei normal. Această atitudine pare sigură, întrucât s-a constatat faptul că, deşi cicatrici noi renale pot apare la orice vârstă, ele tind să scadă mult ca frecvenţă după copilăria precoce.

Un aspect important în managementul acestor pacienţi îl reprezintă sensibilizarea pacientului şi a familiei privind riscurile pentru viitor, explicarea necesităţii uroculturilor de control, a tratării cât mai precoce a recăderilor ITU, a studiilor radiologice de urmărire pe termen lung şi a profilaxiei antibiotice de lungă durată.

Tratamentul chirurgical se bazează pe ideea că, în situaţii selectate, refluxul persistent poate genera, sau are un potenţial semnificativ în a produce leziune renală sau alte complicaţii legate de reflux. Reimplantarea uretero-vezicală urmăreşte realizarea unui tunel submucos ureteral cu lungime suficientă (de 5 ori mai mare decât diametrul ureteral) şi suport muscular adecvat în scopul refacerii anatomiei şi funcţionalitatăţii normale a joncţiunii uretero-vezicale.

În ultimii ani se utilizează tot mai frecvent tratamentul endoscopic ca alternativă la tratamentul chirurgical al refluxului persistent. Tehnica presupune injectarea unui material (deflux) înapoia orificiului ureteral, care să confere un suport pe care să fie colabat ureterul terminal în timpul umplerii vezicale şi a contracţiei. Are avantajele

unei tehnici simple, ce poate fi efectuată în ambulatoriu, cu morbiditate mai mică şi un cost mai redus, comparativ cu chirurgia.

Astăzi, cei mai mulţi autori sunt de acord că managementul medical este potrivit pentru pacienţi cu reflux uşor şi moderat (I-III) şi refluxul de orice grad la copilul sub 1 an. Indicaţia primară pentru chirurgie este apariţia ITU necontrolate sub profilaxie. Alte raţiuni pentru indicarea tratamentului chirurgical includ slaba complianţă la tratamentul medical sau intoleranţa la medicaţie. RVU primar sever (grad V) ce persistă dupa virsta de 1 an trebuie corectat chirurgical. Controversele cele mai mari apar în jurul managementului optim pentru RVU grad IV. O perioadă de observare şi tratament medical este recomandată pentru cele mai multe cazuri de acest fel. Managementul medical este la fel de eficient ca şi chirurgia pentru menţinerea funcţiei renale. Întrucât remisiunea spontană este mică după 5 ani de urmărire, se ia în discuţie intervenţia chirurgicală.

## Bibliografie


1. Arant B Jr.: Vesicoureteral Reflux and Evidence based management. J Pediatr, 2001, 129:620-621.
2. Smellie J, Jodal U et al: Outcome at 10 years of severe vesicoureteral reflux managed medically: Report of the International Reflux Study in Cildren. J Pediatr, 2001, 139: 656-663.
3. Rushton HG: Vesicoureteral reflux and scarring. In Pediatric Nephrology, Barratt TM, Avner DE, Harmon WE (eds), 4th edition, Lippincott Williams&Wilkins, 1999, 851-866.
4. Herndon C. D. A. McKenna, P. H., Kolon, T. F., Gonzales, E. T., Baker, L. A. and Docimo, S. G.: A multicenter outcomes analysis of patients with neonatal reflux presenting with prenatal hydronephrosis. J Urol, 1999, 162: 1203-1207.
5. Houston T, Chen et al: Cessation of prophylactic antibiotics for managing persistent vesicoureteral reflux. J Urol, 2001, 166(4):1465-1469.
6. Elder, J. S., Peters, CA, Arant BS Jr. et al: Pediatric vesicoureteral reflux Guidelines Panel summary report on the management of primary vesicoureteral reflux in children. J Urol, 1997, 157: 1846-1850.
7. Atala A, Keating M: Vesicoureteral Reflux and Megaureter. InWalsh P, Pelik A, Vaughan D, Wein A(eds), Campbell"s Urology, 8th edition, WB Saunders, 2002:2053-2097.
8. Chandra M, Maddix H: Urodynamic dysfunction in infants with vesicoureteral reflux, J Pediatr 2000, 136 (6): 754 – 759.
9. Godley ML: Vesicoureteral reflux: pathophysiology and experimental studies, in Gearhart JP, Rink RC, Mouriquand PD (eds): Pediatric Urology, W.B.Saunders Company, 2001: 359 - 379.

# LISTA ABREVIERILOR

AAD – anemia aplastică dobândită
ABD – Anemia Blackfan –Diamond
ACJ – artrita cronica juvenilă
AF – anemia Fanconi
ALG – globulina antilimfocitară
AND – acid dezoxiribonucleic
ATG – globulina antitimocitară
ATP – adenozin trifosfat
ADP – adenozin difosfat
BT – bilirubina totală
CFU-E – celulă medilară progenitoare pe linie eritrocitară
CFU-GM – celulă medilară progenitoare pe linie mielocitară
CFU-M – celulă medilară progenitoare pe linie megacariocitară
CHEM – concentrația medie a hemoglobinei eritrocitare
CID – coagulare intravasculară diseminată
CyA – cilcosporina A
DDAVP – desmopresină
DEB – diepoxibritan
DGP – diglicerofosfat
EACA – acid epsilon aminocaproic
EBV – virus Ebstein Barr
EPO – eritropoetină
FEP – porfirine eritrocitare libere
G6PH – glucozo-6-fosfat dehidrogenază
GM-CSF – factor de stimulare a coloniilor granulocitare
GSFS – glomeruloscleroză segmentară ?i focală
Hb – hemoglobin
HEM – hemoglobin eritrocitară medie
HIV – virusul imunodeficienței umane
HPN – heoglobinuria paroxistică nocturnă
Ht – hematocrit
IFN – interferon
IgM, A, G – imunglobuline M, A, G
IL – interleukină
IRC – insuficiență renală cronică
LAM – leucemie acută mieloblastică
LCR – lichid cefalorahidian

LDH – lactic dehidrogenază
LES – lupus eritematos sistemic
NADPH – nicotinamid dinucleotid fosfat
PAI – inhibitorul activatorului de plasminogen
PDF – produşi de degradare a fibrinei
PGE – prostaglandină E
PGI – prostaglandină I
PTI – purpura trombocitopenică idiopatică
PTT – timp parţial de tromboplastină
PT – timp de protrombină
RAA – reumatismul articular acut
TNF – factor de necroză tumorală
TS – timp de sângerare
VEM – volum eritrocitar mediu
VHC – virus hepatitic C
VWF – factor von Willebrand
TAR (sindrom) – trombocitopenie – absenţa radiusului
CMV – virus citomegal
LAL – leucemie acută limfoblastică
BH – boală Hodgkin
HIB – Haemophilus influentzae tip B
Rt – radioterapie
LMNH – limfomul malign non-Hodgkin
VCS – vena cava superioară
MTX – metothrexat
CTX – ciclofosfamida
PDN – prednison
VCR – vincristina
HD – High-dosis
ADH – hormon antidiuretic
LMC – leucemii mieloide cronice
LMMJ – leucemia mielomonocitara de tip juvenil
BMT – transplant de maduvă osoasă
LAP – leucemie acută promielocitară
ATRA – acidul all-trans-retinoic
AVM – acid vanil-mandelic
VIP – peptidul vaso-intestinal
GFR – rata filtrării glomerulare
ClCr – clearence de creatinină
PBR – puncţia biopsie renală
IMC – indicele de masă corporală
ABPM – Ambulatory Blood Pressure Monitoring
ARP – activitatea reninei plasmatice
DOCA – deoxi-corticosteronul

SRAA – sistemul renină-angiotensină-aldosteron
VEC – volumul extracelular
AG II – angiotensina II
Pg – prostaglandinele
FDL – factorul endogen digitalin-like
SNS – sistemul nervos simpatic
ET – endotelină
ON – oxidul nitric
ONS – oxid nitric sintetaza
EDRF – factorul de relaxare derivat din endoteliu
HVS – hipertrofia ventriculară stângă
ATS – ateroscleroză
GNA – glomerulonefrita acută
SHU – sindromul hemolitic şi uremic
FNA – factorul natriuretic atrial
CS – corticosteroizi
cAMP – ciclic adenozin monofosfat
ECMO – oxigenare prim membrane extracorporeală
IRA – insuficienţa renală acută
IECA – inhibitori ai enzimei de conversie ai angiotensinogenului
IGF-1 – factorul de creştere insulin-like 1
AINS – anti-inflamatorii non-steroidiene
UIV – urografie intravenoasă
RA – rezerva alcalină
IC – insuficienţa cardiacă
PDGF – factorul de creştere derivat plachetar
PAF – factorul activator plachetar
GH – hormonul de creştere
BMI – Body Mass Index
STH – hormonul somatotrop
CRP – proteina C reactivă
PTH – parathormonul
rHuEPO – eritropoietina umană recombinantă genetic
CMP – cardiomiopatia
AUC – arteriolopatia uremică calcifiantă
LPL – lipoprotein lipaza
MCP1 – proteina chemotactică monocitară 1
TGF – factorul de creştere tumoral
GSFS – glomeruloscleroza segmentală şi focală
MBG – membrana bazală glomerulară
ME – microscopia electronică
CIC – complexe imune circulante
GNAPS – glomerulonefrita acută post-streptococică
GNC – glomerulonefrite cronice
IRT – insuficienţa renală terminală

GNMP – glomerulonefrita membrano-proliferativă
NF – factori nefritici
GNM – glomerulonefrita membranoasă
GMI – glomerulopatia membranoasă idiopatică
VHB – virus hepatitic B
AgHBs – antigen hepatitis Bs
ITU – infecția tractului urinar
RVU – reflux vezico-ureteral
UFC – unități formatoare de colonii
ASP – aspirat suprapubian
STU – sondaj trans-uretral
LDL – Low Density Lipoprotein
VLDL – Very Low Density Lipoprotein
HDL – High Density Lipoprotein
TGB – tireoglobulina
TSH – hormonul tireostimulant
ASLO – anticorpii antistreptolizina O
CIC – Clean Intermittent Catheterization
ECA – enzima de conversie a angiotensinigenului
EPA – edem pulmonar acut
MRSA – stafilococ auriu meticilino-rezistent
DMSA – acid dimercaptosuccinic